

Université de Montréal

Le délirium aux soins intensifs : identification de facteurs de risque et de  
conséquences pour les patients

par

Sébastien Ouimet

Faculté des Études supérieures, Sciences Biomédicales  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise  
en Sciences Biomédicales  
option Recherche Clinique Biomédicale

Avril, 2006

© Sébastien Ouimet, 2006





## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:  
Le délirium aux soins intensifs : identification de facteurs de risque et de  
conséquences pour les patients

présenté par:  
Sébastien Ouimet

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Martin Cole, MD  
*président-rapporteur*

Yoanna Skrobik, MD  
*directeur de recherche*

François Marquis, MD  
*membre du jury*

## Résumé en français

**Objectifs :** Le délirium aux soins intensifs est fréquent et a des conséquences négatives pour les patients. Dans la littérature, plusieurs facteurs de risque sont énumérés et le taux d'incidence du délirium rapporté se situe entre 10% et plus de 80%. Le délirium est associé à une hospitalisation plus longue et un taux de mortalité élevé. Suite à la grande variabilité de l'information sur le délirium, nous avons tenté de déterminer quels facteurs de risque devaient être considérés et estimer l'incidence dans une grande cohorte de patients.

**Population :** Une étude prospective sur plus de 800 patients, admis dans une unité de soins intensifs de 16 lits.

**Méthodes :** Les antécédents médicaux, les habitudes de vie, le score APACHE II, le type de coma, la quantité de médicaments et le devenir des patients à leur sortie de l'hôpital ont été documentés. À tous les jours d'hospitalisation, l'anxiété, le niveau de douleur, le niveau de sédation et le score sur l'ICDSC ont été mesurés.

**Résultats :** Deux publications ont été utilisées : « *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium* » et « *Delirium in the critically ill : a spectrum or a categorical phenomenon ?* ». L'incidence de délirium se situe entre 32% et 36%. L'abus d'alcool, l'hypertension artérielle et la sévérité de la maladie sont les facteurs de risque importants pour le délirium. L'utilisation de sédatifs et d'analgésiques n'avait d'impact sur le délirium que lorsqu'ils affectaient l'état de conscience du patient, indépendamment de la dose. Le groupe délirium « sous-clinique » montre des conséquences semblables au groupe « délirium », soulignant l'importance de détecter les signes cliniques menant aux épisodes de délirium.

**Mots-clé :** Délirium, soins intensifs, facteurs de risque, conséquences, sédation, analgésie, coma, échelles de mesure, mortalité, devenir.

## Résumé en anglais

**Objectives :** Intensive care delirium is frequent and has negative outcomes on patients. Many risk factors have been reported and the incidence rate of delirium varies between 10% and more than 80%. Delirium also has been associated with longer hospital stays and a high mortality rate. Because of the great variability of the information on delirium, we tried to determine which risk factors should be considered and tried to estimate the incidence in a large cohort of patients.

**Population :** A prospective study including over 800 patients, admitted in a 16-bed intensive care unit.

**Méthods :** Medical history, lifestyle habits, APACHE II score, type of come, quantity of medication and discharge status were documented. For every day where a patient was in the ICU, anxiety, level of pain, level of sedation and ICDSC score were determined.

**Résultats :** Two publications were used : « *Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium* » and « *Delirium in the critically ill : a spectrum or a categorical phenomenon ?* ». Measured incidence was between 32% and 36%. Alcohol abuse, arterial hypertension and severity of disease (APACHE II score) were important risk factors for delirium. Sedatives and analgesics only had impact on delirium when they impacted on level consciousness, independently of dosage. The "sub-clinical delirium" group show similar outcomes to the "delirium" group, stressing the importance of detecting clinical signs that are features of delirium.

**Keywords :** Delirium, intensive care, risk factors, outcomes, sedation, analgesia, coma, rating scales, mortality, discharge status.

## Table des matières

<b>Liste des tableaux</b>	I
<b>Liste des figures</b>	II
<b>Sigles et abréviations</b>	III
<b>Remerciements</b>	V
<b>Avant-propos</b>	VI
<b>Introduction</b>	
1. Description et définition du délirium	1
1.1 Définition du délirium	1
1.2 Critères du DSM-IV	1
1.3 Le délirium aux soins intensifs	2
1.3.1 Symptomatologie	2
1.3.1.1 Altération du niveau de conscience	3
1.3.1.2 Désorientation	3
1.3.1.3 Attention altérée	4
1.3.1.4 Agitation / ralentissement psychomoteur	4
1.3.1.4.1 Délirium de type hyperactif	4
1.3.1.4.2 Délirium de type hypoactif	4
1.3.1.5 Hallucinations / illusions	4
1.3.1.6 Inversion du cycle éveil-sommeil	5
1.3.1.7 Discours / humeur inappropriés	5
1.3.1.8 Fluctuation des symptômes	5
1.3.2 Importance du délirium	6
1.3.2.1 Incidence chez les personnes âgées	6
1.3.2.2 Incidence aux soins intensifs	6
1.3.2.3 Variation d'incidence selon la population	6
1.3.2.4 Complications associées au délirium	7
1.3.3 Apparition du délirium	7
1.3.4 Facteurs de risque	7
1.3.4.1 Âge	8

1.3.4.2	Handicap cognitif antérieur.....	8
1.3.4.3	Comorbidités.....	8
1.3.4.3.1	Diabète.....	8
1.3.4.3.2	Maladies vasculaires.....	8
1.3.4.4	Sevrage.....	9
1.3.4.4.1	Alcool.....	9
1.3.4.4.2	Tabagisme.....	9
1.3.4.5	Problèmes associés aux soins intensifs.....	9
1.3.4.5.1	Anxiété.....	9
1.3.4.5.2	Douleur.....	10
1.3.4.5.3	Ventilation mécanique.....	10
1.3.4.5.4	Médicaments.....	10
1.3.4.5.5	Autres.....	10
1.3.5	Conséquences du délirium.....	11
1.3.5.1	Séjour aux soins intensifs plus long.....	11
1.3.5.2	Hospitalisation plus longue.....	11
1.3.5.3	Mortalité et morbidité élevées.....	12
1.3.5.4	Handicaps post-hospitalisation.....	12
1.3.6	Mesurer le délirium.....	12
1.3.6.1	CAM-ICU.....	12
1.3.6.2	ICDSC.....	13
1.3.6.3	Autres.....	14
2.	Pharmacologie.....	16
2.1	Sédatifs.....	16
2.1.1	Mesurer la sédation.....	17
2.2	Analgésiques.....	21
2.2.1	Mesurer la douleur.....	22
3.	Coma.....	22
3.1	Coma pathologique.....	23
3.2	Coma iatrogénique.....	23
3.3	Coma mixte.....	23



3.4 Coma transitoire.....	23
<b>But de l'étude</b> .....	24
<b>Méthodologie</b> .....	25
1. Collecte de données .....	25
2. Dichotomie des outils diagnostiques .....	25
3. Variables sélectionnées .....	26
3.1 Informations générales et histoire médicale .....	26
3.2 APACHE II .....	27
3.3 Informations hebdomadaires .....	28
3.4 Médicaments .....	28
4. Analyses et résultats .....	29
<b>Article 1 : <i>Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium</i></b>	
Abstract .....	32
Introduction .....	34
Methods .....	36
Results .....	40
Discussion .....	43
Conclusions .....	49
Acknowledgement .....	49
References .....	50
Appendix I .....	57
<b>Article 2: <i>Sub-syndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum</i></b>	
Abstract .....	62
Introduction .....	64
Methods .....	66
Results .....	69
Discussion .....	72
References .....	75
Appendix I .....	77
<b>Discussion des résultats</b> .....	85

1. Incidence et facteurs de risque.....	85
2. Durée d'hospitalisation et mortalité .....	89
3. Devenir des patients.....	90
4. Coma.....	91
5. Importance du délirium sous-clinique .....	92
<b>Conclusion.....</b>	<b>94</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>96</b>
<b>Annexe I : Exemple de score APACHE II.....</b>	<b>101</b>
<b>Annexe 2 : Autorisation des co-auteurs.....</b>	<b>102</b>

## Liste des tableaux

<b>Table I</b> : Description des items du CAM-ICU .....	13
<b>Table II</b> : Description des items du ICDSC .....	15
<b>Table III</b> : Description des items de l'échelle de Ramsay .....	17
<b>Table IV</b> : Description des items de l'échelle SAS .....	19
<b>Table V</b> : Description des items de l'échelle de RASS .....	20
<b>Table VI</b> : Médicaments collectés .....	30

### ***Article 1: Incidence, Risk Factors and Consequences of ICU Delirium***

<b>Table 1</b> .....	58
----------------------	----

### ***Article 2: Sub-syndromal delirium in the critically ill: evidence of a disease spectrum***

<b>Table 1</b> .....	78
<b>Table 2</b> .....	79

## Liste des figures

### **Article 1:** *Incidence, Risk Factors and Consequences of ICU Delirium*

<b>Figure 1</b> .....	56
<b>Figure 2</b> .....	59
<b>Figure 3</b> .....	60

### **Article 2:** *Sub-syndromal delirium in the ICU: Evidence for a Disease Spectrum*

<b>Figure 1</b> .....	80
<b>Figure 2</b> .....	81
<b>Figure 3</b> .....	82
<b>Figure 4</b> .....	83
<b>Figure 5</b> .....	84

## **Sigles et abréviations**

ACV: Accident Cérébro-Vasculaire

APACHE II : Acute Physiological And Chronic Health Evaluation II

AWS: Alcohol Withdrawal Syndrome (syndrome de sevrage à l'alcool)

CAM-ICU: Confusion Assessment Method – Intensive Care Unit

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

GCS: Glasgow Coma Scale

HTA: Hypertension Artérielle

ICDSC : Intensive Care Delirium Screening Checklist

ICU : Intensive Care Unit (soins intensifs)

LOS : Length of Stay (durée de séjour)

MCAS : Maladie Coronarienne Athéro-Sclérotique

mg : milligrammes

µg : microgrammes

MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique

RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale

SAS : Riker Sedation-Agitation Scale

SI : Soins Intensifs

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SNC: Système Nerveux Central

VICS : Vancouver Interaction-Calmness Scale

*À mon père, Serge*

## Remerciements

J'aimerais premièrement remercier le Dr Yoanna Skrobik pour m'avoir permis de joindre son équipe de recherche à l'unité de soins intensifs de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Son enseignement et sa présence tout au long de mon parcours m'ont permis de grandir et d'affiner ma formation en recherche. La grande liberté qu'elle m'a octroyée pour ce projet de recherche m'ont forcé à prendre de l'initiative et surtout d'apprendre à me débrouiller dans ce qui était parfois, un fouillis de données et de variables. Merci pour m'avoir poussé et d'avoir cru en moi.

Merci à Johanne Harvey, infirmière de recherche, pour son support, ses critiques, et sa participation au projet. Je voudrais aussi souligner l'aide précieuse du personnel des archives de l'hôpital, ainsi que des infirmiers et infirmières de l'unité de soins intensifs, sans qui ce projet n'aurait pas pu être mené à terme.

Je voudrais finalement remercier ma fiancée Valérie, pour son aide et sa confiance en mon talent. Pour avoir été là dans les moments heureux et difficiles. Pour avoir été compréhensive quand je travaillais tard le soir ou la fin de semaine pour rencontrer un échéancier. Pour avoir bravé les nuits blanches à mes côtés lorsque j'avais accumulé du retard. Merci pour tout.

## **Avant-propos**

Le cheminement qui m'a mené à la rédaction de ce mémoire est long et tortueux. Originellement diplômé du collégial en sciences administratives, j'ai décidé de réorienter mes études vers la psychologie. Au cours de ce baccalauréat, j'ai découvert que les aspects biologiques et pharmacologiques de la psychologie m'attiraient plus et une fois le programme terminé, je suis retourné au collégial pour compléter les pré-requis en sciences de la santé et fait une demande dans le programme de sciences biomédicales de l'Université de Montréal.

Au cours du baccalauréat en sciences biomédicales, j'ai découvert enfin ma passion : la recherche scientifique. J'ai participé à plusieurs stages en laboratoire au cours de ma formation. Alors que j'aurais pu m'orienter plus en profondeur dans cette direction au cours de mes études supérieures, j'ai choisi plutôt d'explorer l'autre côté de la recherche en sciences : la recherche clinique. En consultant les différentes avenues qui s'offraient à moi, j'ai rencontré le Dr Yoanna Skrobik, qui m'a décrit sa recherche sur le délirium aux soins intensifs. Combinant à la fois ma formation en psychologie et en sciences biomédicales, ce projet allait aussi me faire découvrir la recherche clinique en milieu hospitalier.

J'ai donc choisi de faire ce cheminement avec le Dr Skrobik, et me voici, plus deux ans plus tard, terminant mes études de deuxième cycle, avec une vision plus globale de la recherche scientifique, et une expérience précieuse dans le milieu hospitalier. L'ouvrage qui suit n'est qu'un petit échantillon de ce que nous avons accompli au cours des dernières années.



## INTRODUCTION

### 1 DESCRIPTION ET DÉFINITION DU DÉLIRIUM

#### 1.1 Définition du délirium

Le délirium est défini comme une perturbation de l'état de conscience et du fonctionnement cognitif, qui s'installe rapidement et dont les symptômes fluctuent. Il survient généralement dans le contexte d'une maladie ou dans le cas d'un abus de substances. Il est important de distinguer le délirium de la démence, qui est caractérisée particulièrement par des troubles de mémoire et par son apparition sur une plus longue période<sup>[1]</sup>.

Le taux d'incidence du délirium varie selon les populations, mais se situe généralement entre 10% et 30% chez les patients hospitalisés, et entre 10% et 40% chez les personnes âgées de plus de 65 ans<sup>[2]</sup>.

#### 1.2 Critères du DSM-IV

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV) a établi les critères diagnostiques suivants pour le diagnostic du délirium :

- A. *Perturbation de la conscience (c.-à-d. baisse d'une prise de conscience claire de l'environnement) avec une diminution de la capacité à mobiliser, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention.*
- B. *Modification du fonctionnement cognitif (tel qu'un déficit de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage) ou bien survenue d'une perturbation des perceptions qui n'est pas mieux expliquée par une démence préexistante, stabilisée ou en évolution.*
- C. *La perturbation s'installe en un temps court) habituellement quelques heures ou quelques jours) et tend à avoir une évolution fluctuante tout au long de la journée.*

Le DSM-IV classifie aussi le délirium selon différentes étiologies : dû à une affection médicale générale, conséquences d'un abus de substances, d'un sevrage à une substance, à étiologies multiples ou étiologies non-spécifiées.

### **1.3 Le délirium aux soins intensifs**

Les patients admis dans les unités de soins intensifs ont en majorité des maladies très graves, souvent accompagnées de comorbidités, et ont donc un état de santé très instable. Depuis la fin des années '90, plusieurs chercheurs et cliniciens se sont intéressés au délirium qui survient dans les unités de soins intensifs. Il a longtemps été mis de côté par les professionnels de la santé parce qu'il était rarement la cause d'admission, présumé comme étant causé par la médication, et de la croyance que des conséquences néfastes n'en découlaient pas <sup>[3]</sup>. Jusqu'à plus récemment, l'évaluation cognitive aux soins intensifs était plus difficile à effectuer <sup>[4]</sup> et le critère principal du délirium selon le DSM-IV, la perturbation du niveau de conscience, est peu discriminatif aux soins intensifs principalement à cause de l'utilisation routinière d'analgésiques et de sédatifs <sup>[5]</sup>.

La notion de sédation comme critère d'inclusion ou d'exclusion de patients que l'on considère « délirieux » est débattue. Certains psychiatres (et phénoménologistes) considèrent que les patients qui combinent les critères du DSM-IV devraient être inclus et considérés comme « délirieux dans un contexte médicamenteux » alors que d'autres excluent ces patients de leurs analyses.

Le délirium aux soins intensifs a une présentation similaire au délirium décrit dans le DSM-IV, mais son diagnostique est limité par le contexte d'hospitalisation aux soins intensifs : une entrevue psychiatrique est difficile à

mener chez un patient intubé. Le délirium a aussi souvent une étiologie plus difficile à cerner.

### **1.3.1 Symptomatologie**

Les signes cliniques associés au délirium aux soins intensifs sont décrits ci-dessous. La plupart sont dérivés de la définition du DSM-IV (Altération du niveau de conscience, inattention, désorientation, fluctuation des symptômes) et d'observations cliniques de patients démontrant un épisode de délirium (Agitation / ralentissement psychomoteur, inversion du cycle éveil-sommeil, hallucinations / illusions, discours / humeur inappropriés). Il est important de souligner que cette liste n'est pas exhaustive ; elle correspond plutôt à un portrait de la symptomatologie que l'on peut documenter aux soins intensifs. Ces signes cliniques peuvent aussi être évalués chez les patients mécaniquement ventilés.

#### **1.3.1.1 Altération du niveau de conscience**

La perturbation du niveau de conscience est définie comme étant un changement notable dans l'état d'éveil du patient, soit par une diminution de l'éveil sans toutefois atteindre des niveaux de stupeur ou de coma, soit par une hypervigilance à l'environnement <sup>[2]</sup>. Ce signe clinique est présent dans presque tous les cas de délirium <sup>[6-8]</sup> mais pourrait être surestimé dans la population des soins intensifs à cause de la forte utilisation de médicaments psychoactifs <sup>[5]</sup>.

#### **1.3.1.2 Désorientation**

La désorientation du patient par rapport à l'identité des personnes comme la parenté et même eux-mêmes, la confusion par rapport au temps et l'endroit, sont considérés comme des signes de délirium <sup>[9]</sup>. La désorientation est répertoriée comme étant le signe clinique du délirium le plus important <sup>[8-9]</sup>

mais n'est pas essentiel pour un diagnostic puisque celle-ci peut survenir suite à une sédation élevée et continue <sup>[10]</sup>.

### **1.3.1.3 Attention altérée**

Plusieurs auteurs ainsi que les critères du DSM-IV rapportent un déficit de l'attention chez les patients développant le délirium <sup>[8, 11-12]</sup>. Lorsqu'évaluée, l'attention est mesurée par le contact visuel du patient envers son interlocuteur et la durée de ce contact.

### **1.3.1.4 Agitation / ralentissement psychomoteur**

#### **1.3.1.4.1 Délirium de type hyperactif**

Le délirium de type hyperactif est considéré comme étant le plus fréquent <sup>[8]</sup> et est probablement le plus facilement détectable par la grande activité psychomotrice du patient. Ce type de délirium est souvent accompagné de symptômes psychotiques comme les hallucinations, illusions et de l'agressivité envers le personnel soignant <sup>[11, 13]</sup>.

#### **1.3.1.4.2 Délirium de type hypoactif**

Ce type de délirium, est caractérisé par une apathie, passivité et léthargie du patient <sup>[11]</sup>. Il est souvent confondu avec la dépression <sup>[12]</sup> et passe inaperçu dans plus de 67% des cas <sup>[3, 7]</sup>, ce qui est défavorable pour le patient parce qu'il a été établi que ce sous-type de délirium était associé à un plus mauvais pronostic pour les patients qui le développaient <sup>[3, 6]</sup>.

### **1.3.1.5 Hallucinations / illusions**

Les patients développant un délirium sont parfois victimes d'hallucinations, généralement ceux ayant un délirium de type hyperactif <sup>[13]</sup>. Les hallucinations sont habituellement de type visuelles <sup>[2]</sup>. Ces hallucinations ou illusions ne sont pas expliquées par un diagnostic de

maladie mentale ou par l'utilisation de substances psychoactives. Ce symptôme est parfois l'indicateur-clé qui attire l'attention du personnel vers le délirium <sup>[9]</sup>.

#### **1.3.1.6 Inversion du cycle éveil-sommeil**

Les patients des SI sont souvent privés de sommeil <sup>[14]</sup>, que ce soit par l'activité constante dans l'unité, les interventions du personnel soignant, le bruit des machines, etc. Il a été démontré que le manque de sommeil peut parfois mener à de la confusion et est une source de stress importante chez les patients <sup>[9, 14]</sup>. Plus précisément, les patients souffrant de délirium montrent souvent une inversion du cycle éveil-sommeil <sup>[11]</sup> ; les symptômes sont habituellement plus sérieux la nuit, ce qui nuit au sommeil déjà menacé des patients aux SI <sup>[8, 11]</sup>.

#### **1.3.1.7 Discours / humeur inappropriés**

Les patients en délirium ont aussi parfois un affect labile, passant d'une rapidement d'une émotion à l'autre, souvent inappropriées pour la situation (euphorie) <sup>[2, 11]</sup>. Les patients peuvent aussi avoir un discours qui est inhabituel pour cette personne (agressivité envers le personnel soignant par exemple). Ce symptôme est parfois difficile à identifier car il nécessite aux infirmières et aux médecins de connaître les comportements habituels du patient afin d'être en mesure d'identifier quel comportement est anormal.

#### **1.3.1.8 Fluctuation des symptômes**

La fluctuation des symptômes est en soi une partie de la définition du délirium <sup>[1, 3, 11-12]</sup>. Tel que mentionné auparavant, les symptômes de délirium évoluent au cours de la journée et sont souvent plus forts le matin ou le soir <sup>[8, 11]</sup>.

### **1.3.2 Importance du délirium**

Les études plus récentes qui se sont penchées sur le délirium qui survient aux soins intensifs ont relevé des caractéristiques qui confirment que le délirium est un problème important et qui devrait recevoir plus d'attention de la part des cliniciens. Cette section traite des taux d'incidence du délirium, de leur apparition, des complications associées et des populations généralement touchées.

#### **1.3.2.1 Incidence chez les personnes âgées**

L'incidence chez les personnes âgées (plus de 65 ans) est estimée à environ 60 – 70 % des patients hospitalisés <sup>[4, 15]</sup>. Il a été rapporté que ce taux d'incidence augmenterait avec l'âge <sup>[8]</sup> et d'autant plus avec la population vieillissante <sup>[16]</sup>.

#### **1.3.2.2 Incidence aux soins intensifs**

Les publications récentes sur le délirium aux soins intensifs rapportent des taux d'incidence très variés, allant de 10% <sup>[7]</sup> à plus de 80% <sup>[15]</sup>. Une majorité d'études indiquent par contre, en moyenne un taux d'incidence entre 15% et 50% <sup>[3-4, 6, 16]</sup>. L'importance du délirium aux SI est d'autant plus remarquable car les taux d'incidence sont contrôlés pour l'âge des patients, et toucherait donc un spectre plus vaste de patients et non seulement la population gériatrique.

#### **1.3.2.3 Variation d'incidence selon la population étudiée**

Les taux d'incidence du délirium est aussi affecté par le diagnostic à l'admission du patient aux SI <sup>[17]</sup>. Par exemple, les patients chirurgicaux hospitalisés ont un taux de 51% <sup>[2]</sup>; plus précisément, suivant une chirurgie cardiaque ont un taux d'incidence rapporté de 8,4% <sup>[18]</sup>. Les patients ventilés mécaniquement auraient une incidence de 83,3% <sup>[6]</sup>. Dans la population de

patients avec une maladie en phase terminale, le délirium serait présent chez plus de 80% lorsqu'à l'approche de la mort, les personnes hospitalisées atteintes du SIDA entre 30% et 50% et les patients atteints d'un cancer 25% [2]. La variation d'incidence du délirium peut aussi être associée à l'outil diagnostique utilisé, l'interprétation des cliniciens lors de l'administration de ces outils, et à la simultanéité des symptômes lorsqu'ils se présentent.

#### **1.3.2.4 Complications associées au délirium**

Un autre indicateur de l'importance de détecter et d'être à l'affût du délirium implique les complications qui y sont associées [16]. Les patients en délirium, surtout le sous-type hyperactif, sont souvent combatifs, tentent de retirer des tubes et cathéters ou tentent de retirer leur tube endotrachéal, et conséquemment, ajoutent au fardeau de leur maladie [5, 11, 17, 19-20]. Les conséquences de ces complications ont un impact négatif sur la durée de la ventilation mécanique, la durée de séjour aux soins et le pronostic du patient [20].

#### **1.3.3 Apparition du délirium**

Le délirium apparaît tôt dans l'hospitalisation aux soins intensifs. Comme les taux d'incidence, les études publiées rapportent des données variées, mais la tendance pointe vers une apparition du délirium autour des premiers et deuxièmes jours suivant l'admission aux soins intensifs [7, 9, 20-22]. La plus grande proportion de patients vont développer leur premier épisode de délirium dans les cinq premiers jours suivant leur admission aux soins intensifs [4-5, 17, 20].

#### **1.3.4 Facteurs de risque de développer un délirium**

Comme la variation de l'incidence du délirium dans différentes populations l'a indiqué, il existe des personnes plus à risque de développer

un ou plusieurs épisodes de délirium lors de leur séjour aux SI. Il a été démontré que le risque de faire un délirium s'accroît avec le nombre de facteurs de risque présents conjointement chez une personne <sup>[16]</sup>. Les facteurs de risque les plus fréquents sont décrits ci-dessous.

#### **1.3.4.1 Âge**

Comme la section sur l'incidence l'a indiqué, le délirium touche la population gériatrique (personnes âgées de plus de 65 ans) plus fréquemment. Plusieurs études ont démontré que plus l'âge du patient augmente, plus ils sont à risque de développer un épisode de délirium soit lors d'une hospitalisation générale, ou lors d'une admission dans l'unité de soins intensifs <sup>[3, 8, 15, 18, 21]</sup>.

#### **1.3.4.2 Handicap cognitif antérieur**

Un handicap au niveau cognitif, que ce soit suite au développement d'un trouble de démence <sup>[4]</sup> ou suite à un accident cérébrovasculaire <sup>[18]</sup>, ajoutent un risque additionnel important de développer un délirium <sup>[3, 6-7]</sup>.

#### **1.3.4.3 Comorbidités**

Certains patients sont plus à risque de développer un délirium parce qu'ils souffrent d'autres problèmes de santé.

##### **1.3.4.3.1 Diabète**

Dans les populations post-opératoires, le diabète de type I ou II a été associé avec la survenue de troubles cognitifs et au délirium <sup>[18]</sup>.

##### **1.3.4.3.2 Maladies vasculaires**

On inclut ici les maladies périvasculaires et l'hypertension artérielle <sup>[18, 20, 23]</sup>.



#### **1.3.4.4 Sevrage**

Faisant partie des sous-classifications du DSM-IV pour le délirium, le sevrage d'une substance est un important facteur de risque.

##### **1.3.4.4.1 Alcoolisme**

Un patient sur cinq qui entre dans une unité de soins intensifs avec un problème d'abus d'alcool connu <sup>[24]</sup>. L'abus d'alcool, et surtout le sevrage qui se produit habituellement lors d'une hospitalisation a été associé avec un risque plus élevé de développer un délirium <sup>[8, 20, 24]</sup>.

##### **1.3.4.4.2 Tabagisme**

Probablement moins probant que le sevrage à l'alcool, l'arrêt de fumer lors d'une hospitalisation et les effets physiques et psychologiques de sevrage à la nicotine pourraient faciliter l'apparition du délirium <sup>[20]</sup>.

#### **1.3.4.5 Problèmes associés aux soins intensifs**

Une forte proportion de facteurs de risque pour développer un épisode de délirium provient de l'unité de soins intensifs elle-même. Alors que plusieurs facteurs de risque sont propres aux patients et plus difficiles à contrôler, les éléments propres aux SI peuvent être de potentielles sources d'intervention afin de minimiser leur impact négatif sur le bien-être du patient.

##### **1.3.4.5.1 Anxiété**

L'anxiété élevée, a été associée à un impact négatif sur le bien-être psychologique et physique des individus <sup>[22]</sup>. En effet, l'hospitalisation aux soins intensifs a été décrite comme étant une expérience stressante, pouvant être accompagnée d'anxiété très forte, de panique et de dépression <sup>[25]</sup>.

#### **1.3.4.5.2 Douleur**

Plus particulièrement chez les patients post-opératoires, la douleur ressentie et inadéquatement soulagée, produisant extrêmement d'inconfort et pouvant nuire au sommeil, pourrait constituer un autre facteur de risque pour développer le délirium.

#### **1.3.4.5.3 Ventilation mécanique**

L'intubation et la ventilation mécanique sont des stressseurs majeurs dans l'hospitalisation aux soins intensifs <sup>[12]</sup>. Plusieurs études rapportent que les personnes sous respirateur ont des risques beaucoup plus élevés de développer un épisode de délirium aux SI <sup>[3, 6]</sup>, comme l'indique le taux d'incidence très élevé dans cette population (voir section sur 1.3.2.3).

#### **1.3.4.5.4 Médicaments**

L'utilisation de médicaments psychoactifs, comme les narcotiques et les benzodiazépines, est commune dans les unités de soins intensifs ; presque tous les patients vont recevoir un de ces médicaments au moins une fois au cours de leur séjour. Ces médicaments ont été associés avec un risque accru de développer un épisode de délirium <sup>[3, 6, 8, 15, 20-21]</sup>. Les médicaments communément utilisés dans les unités de soins intensifs sont discutés plus en profondeur dans la section 2.

#### **1.3.4.5.5 Autres facteurs de risque**

Comme la section sur la variation d'incidence l'a mentionné, certains patients chirurgicaux sont plus à risque de développer un délirium. Il est reconnu que le délirium est commun après une chirurgie majeure chez les personnes âgées <sup>[26-27]</sup>.

Certaines valeurs de laboratoire anormales, provenant d'échantillons de sang ou d'urine, pourraient aussi être des indicateurs d'un épisode de

délirium possible <sup>[7-8]</sup>. Par exemple, l'hypernatrémie, souvent associée à la déshydratation, est un exemple souvent rapporté de ces anomalies qui seraient prédictives d'un épisode de délirium.

### **1.3.5 Conséquences du délirium**

Cette section décrit l'impact du délirium sur la durée d'hospitalisation, la mortalité et les handicaps à long terme suivant la sortie de l'hôpital.

#### **1.3.5.1 Séjour aux soins intensifs plus long**

Lorsqu'un patient arrache des tubes ou retire son tube endotrachéal lors d'un épisode de délirium, il arrive souvent que son état de santé en soit affecté et nécessite donc plus de temps sous surveillance avant d'être transféré hors de l'unité de soins intensifs. Une agitation trop élevée exige une forte sédation pour éviter au patient de se nuire, ou de blesser le personnel, ce qui allonge aussi son séjour. La plupart des études publiées s'entendent dans l'association du délirium à une durée prolongée d'hospitalisation aux soins intensifs <sup>[3-4, 6, 17, 20-21]</sup>.

#### **1.3.5.2 Hospitalisation plus longue**

La majorité des patients qui sortent des unités de soins intensifs sont transférés à d'autres unités dans l'hôpital car leur statut ne nécessite plus une surveillance constante et leur état de santé est stabilisé, mais toujours affecté. Pourtant, les patients qui souffrent de délirium aux soins intensifs et qui sont ensuite transférés ont aussi des séjours hospitaliers plus long <sup>[3-4, 6, 8, 12, 17-18, 21-22]</sup>. Il existerait donc un impact durable des épisodes de délirium sur l'état de santé des personnes en souffrant ; un épisode accompagné de dérangements cognitifs peut se poursuivre jusqu'à une semaine suivant la sortie des soins intensifs, allongeant l'effet de ce qui survient aux SI aux unités d'hospitalisation subséquentes <sup>[9]</sup>.

### 1.3.5.3 Mortalité et morbidité élevées

Depuis la Grèce antique, un épisode de délirium est associé à une mort prochaine. Hippocrate dans ses Aphorismes, écrit lui-même : « *Lorsque fiévreux et non du type intermittent, dyspnée, et le délirium survient, le cas est mortel* ». Il existe donc un lien très fort, appuyé par des publications récentes, que le délirium, la mortalité et la morbidité sont étroitement liés [3, 5, 7-8, 12, 16-18, 20, 22]. Lorsque évalué, un épisode de délirium aux soins intensifs prédisait un risque de mortalité plus élevé jusqu'à 6 mois suivant le séjour aux soins intensifs [3].

### 1.3.5.4 Handicaps post-hospitalisation

Finalement, malgré les caractéristiques réversibles soupçonnées des symptômes de délirium, il semble y avoir de plus en plus d'évidences qu'un épisode de délirium entraîne des conséquences cognitives permanentes chez les personnes qui en souffrent. Les patients qui ont souffert de délirium aux SI continuent de montrer un déclin neurocognitif et sont à plus haut risque de développer une démence [6]. À leur sortie de l'hôpital, ces patients ont souvent besoin de plus de soins à domicile et montrent un déclin dans leur fonctionnement qui mène à une institutionnalisation subséquente [3, 12, 15].

## 1.3.6 Mesurer le délirium

Il existe plusieurs outils destinés à mesurer et diagnostiquer le délirium. Pour leur application dans les unités de soins intensifs, ces outils ont dû être adaptés pour correspondre aux caractéristiques des épisodes de délirium aux SI et à la population les fréquentant, majoritairement sous ventilation mécanique.

### 1.3.6.1 CAM-ICU

Le *Confusion Assessment Method* (CAM) est un outil mesurant le délirium qui a été validé pour pouvoir être utilisé dans une population

hospitalisée, mais qui peut parler à un interlocuteur. Suivant les difficultés à l'administrer chez des patients qui ne pouvaient pas communiquer verbalement, il a été adapté en CAM-ICU, pour son utilisation dans les unités de soins intensifs. Le CAM-ICU est basé sur des opinions d'experts et les définitions du DSM. Cet instrument a été validé lors d'une évaluation ponctuelle quotidienne (résumant les derniers 24 heures) dans une population admise aux soins intensifs et a une sensibilité et spécificité, ainsi qu'une validité inter-évaluateurs élevées <sup>[6, 15]</sup>. Un désavantage du CAM-ICU est qu'il nécessite du matériel, comme des cartes avec images, pour son administration. La table I résume les éléments du CAM-ICU.

Les éléments 1 et 2, ainsi que l'élément 3 ou 4, doivent être présents pour qu'il y ait diagnostic de délirium.	
<b>Élément 1 :</b> Survenue subite de changements mentaux ou parcours fluctuant.	Mesurée par les observations du personnel soignant, au cours de dernières 24 heures.
<b>Élément 2 :</b> Inattention.	Mesurée par un test de reconnaissance d'images ou de lettres.
<b>Élément 3 :</b> Pensée désorganisée.	Mesurée par la réponse à des commandes simples (imiter un geste).
<b>Élément 4 :</b> Altération du niveau de conscience.	Tout changement dans l'état de conscience autre que « alerte ».

**Table I : Description des items du CAM-ICU**

### 1.3.6.2 ICDSC

Le *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) a été développé par notre groupe, aussi basé sur les critères du DSM et des signes cliniques du délirium, mais est constitué de huit items et ne nécessite

pas de matériel pour sa passation. Cet outil a aussi été validé en temps réel auprès de la population des soins intensifs, incluant les patients ventilés mécaniquement et offre une sensibilité et validité inter-évaluateurs très élevées (99% et 94% respectivement). La table II décrit les items du ICDSC.

Contrairement au CAM-ICU, le ICDSC n'exige pas que le patient score à des items précis pour qu'il y ait un diagnostic de délirium. Plutôt, une analyse de la courbe ROC a déterminé que pour un intervalle de confiance à 95%, il nécessitait que le patient score 4 ou plus sur 8 items pour qu'il y ait diagnostic positif de délirium, tout en respectant la sensibilité et spécificité. En gardant un caractère dichotomique « délirium » versus « pas de délirium », le ICDSC offre l'avantage d'informer sur la sévérité de l'épisode, et même dans les cas de « non-délirium », les cliniciens sont informés des signes avant-coureurs d'un potentiel épisode <sup>[5]</sup>.

#### **1.3.6.3 Autres**

Il existe d'autres échelles pour mesurer le délirium, valides et plus longues à administrer, qui sont toutefois moins utilisées suivant la survenue d'outils mieux adaptés (CAM-ICU, ICDSC) comme le *Delirium Rating Scale* et le *Memorial Delirium Assessment Scale*, pour n'en citer que deux parmi une plus grande liste.

Item	Description
Altération de l'état de conscience	Toute manifestation de l'état de conscience autre que la stupeur ou le coma, ou l'état calme et alerte.
Désorientation	Toute erreur de se situer dans le temps, le lieu ou la personne.
Inattention	Difficulté à suivre une conversation ou des instructions. Distrait facilement par des stimuli externes.
Inversion du cycle éveil-sommeil	Dors moins de 4 heures, se réveille souvent la nuit, dors pendant une grande partie de la journée.
Agitation / ralentissement psychomoteur	Hyperactivité ou hypoactivité.
Humeur / discours inappropriés	Parole désorganisée, incohérente ou inappropriée. Montre des émotions peu adaptées aux situations.
Hallucinations ou illusions	Montre des signes cliniques d'hallucinations ou d'illusions.
Fluctuation des symptômes	Les manifestations des signes cliniques sont variables au cours des dernières 24 heures.

**Table II : Description des items du ICDSC**

## 2 PHARMACOLOGIE

Les patients sous ventilation mécanique nécessitent souvent une infusion continue de sédatifs, pour traiter l'anxiété, l'agitation et faciliter les soins qui leur sont prodigués <sup>[10]</sup>. Pourtant, de plus en plus d'études mettent en garde contre les effets négatifs de perfusions continues de substances psychoactives : une durée plus longue d'intubation et de ventilation mécanique, durée de séjour hospitalier et aux SI plus longue, délais dans l'amélioration de l'état mental avec un impact soupçonné sur le déclin cognitif, et autres complications diverses <sup>[3, 10, 14, 19, 21, 24, 26-27]</sup>. Toutefois, une sédation trop faible peut entraîner elle-même des complications (agitation incontrôlée, asynchronie patient-ventilateur) <sup>[24]</sup>. Il a été suggéré, dans la section 1.3.4.5.4, que l'utilisation de certains médicaments pouvait influencer l'incidence de délirium. Comment intervenir pour minimiser cet impact pharmacologique sans nuire au traitement des patients ? En 2002, la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) a publié un guide de pratiques cliniques sur la sédation et l'analgésie, qui fait le point sur la gestion pharmacologique et l'utilisation adaptée de la médication aux SI <sup>[28]</sup>.

### 2.1 Sédatifs

L'agitation est commune chez les patients aux SI (plus de 71% des cas), soit causée par la douleur, l'anxiété ou le délirium. Dans ces cas, des sédatifs sont utilisés pour réduire l'anxiété, l'agitation des patients et assurer une hygiène de sommeil adéquate, prévenant les complications qui y sont associées <sup>[28]</sup>. Il est important de bien gérer l'administration de substances sédatives, car une sédation trop forte et de longue durée peut nuire au rétablissement du patient <sup>[24]</sup>. Pour ce faire, il est important pour les cliniciens d'établir un objectif précis quant au niveau de sédation désiré et d'administrer les médicaments en conséquence.



### 2.1.1 Mesurer la sédation

Il existe plusieurs outils destinés à mesurer le niveau de sédation des patients. Le plus gros obstacle dans l'application de ces échelles aux soins intensifs est que plusieurs d'entre elles nécessitent que le patient puisse communiquer verbalement, alors que plus de 80% des patients aux SI sont ventilés mécaniquement et donc, ne peuvent pas parler. Plusieurs de ces outils nécessitent que les patients aient une bonne vision et des habiletés motrices intactes, un autre problème avec les patients des SI <sup>[5]</sup>. Des échelles de sédation-agitation ont toutefois été conçues et validées pour leur administration chez des patients des soins intensifs, qui contournent ces problèmes. Le *Vancouver Interaction and Calmness Scale* est un outil valide et fiable pour mesurer la sédation, mais requiert beaucoup de temps à administrer et est moins accessible dans un contexte clinique <sup>[29]</sup>. Le *Ramsay Scale* offre plus d'avantages que le VICS, en étant plus facile à administrer, mais n'était pas construit comme un outil de surveillance clinique et n'offre qu'un niveau d'évaluation de l'agitation <sup>[30-31]</sup>. Cet outil consiste en six items (Table III) où 1 correspond à une anxiété ou de l'agitation et 6 à une absence de réponse aux stimuli.

Niveau	Description
1	Anxieux et agité.
2	Coopératif, orienté et calme.
3	Répond aux commandes.
4	Réponse rapide aux stimuli.
5	Réponse engourdie aux stimuli.
6	Pas de réponse aux stimuli.

**Table III : Description des items de l'échelle Ramsay Scale**

Le *Riker Sedation-Agitation Scale* (SAS) a été validé dans une population de soins intensifs et inclue trois degrés d'agitation et de sédation. Les sept items sont décrits dans la table IV.

Le *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) rassemble les avantages des autres échelles de mesure de l'état de conscience et a été validé pour une population séjournant aux soins intensifs (validité et fiabilité inter-évaluateurs très élevées) <sup>[19, 30]</sup>. Cette échelle est composée de 10 niveaux et mesure à la fois le niveau de sédation du patient et son niveau d'agitation. Cette échelle est aussi très avantageuse car elle repose sur les observations du personnel soignant, et ne requiert du patient la capacité de parler. La table V ci-dessous décrit les 10 niveaux de l'échelle.

Niveau	Terminologie	Description
7	Agitation dangereuse	Tire sur tubes, cathéters, combatif, essaie de sortir du lit.
6	Très agité	Est incapable de se calmer, requiert des contentions physiques.
5	Agité	Anxieux, modérément agité, se calme lorsque demandé.
4	Calme et coopératif	Suit les instructions, calme, se réveille facilement.
3	Sédation	Difficile à réveiller, suit les commandes simples, somnolent.
2	Forte sédation	Se réveille lorsque stimulé physiquement, ne suit pas les instructions.
1	Ne peut être réveillé	Réagit faiblement aux stimulations physiques intenses ou à la douleur.

**Table IV : Description des items du SAS**

Score	Terminologie	Description
+4	Combatif	Ouvertement combatif et violent ; danger immédiat pour le personnel.
+3	Très agité	Tire ou retire des tubes ou cathéters, comportement agressif envers le personnel.
+2	Modérément agité	Mouvements fréquents ou asynchronie patient-ventilateur.
+1	Agité	Anxieux ou appréhensif, agitation faible.
0	Alerte et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement alerte, éveil soutenu (plus de 10 secondes) avec contact visuel.
-2	Sédation faible	Se réveille brièvement (moins de 10 secondes) avec contact visuel, à la voix.
-3	Sédation modérée	Mouvement (sans contact visuel) à la voix.
-4	Sédation profonde	Ne réagit pas à la voix, mais mouvement après stimulation physique.
-5	Coma	Pas de réponse à la voix ou à la stimulation physique.

**Table V : Description des items de l'échelle de RASS**

Les sédatifs majoritairement utilisés aux SI sont les benzodiazépines, mais les antipsychotiques et le propofol sont aussi des agents de choix pour la sédation [8, 10, 20, 24, 32]. Les benzodiazépines couramment utilisées dans les unités de soins intensifs sont le midazolam (versed) et le lorazepam (ativan) [28, 31, 33]. Il a par contre été rapporté que le lorazepam pouvait être associé au délirium [3], mais il est incertain si cette association est causale ou une conséquence des épisodes de délirium aux SI. Dans les cas d'agitation extrême, associés à un délirium hyperactif, l'haloperidol (haldol) est le sédatif de choix pour calmer les patients [8, 24, 28, 31-32]. Il existe par contre des mises en garde sur une trop forte utilisation d'antipsychotiques, par exemple la survenue de symptômes extra-pyramidaux (symptômes parkinsoniens) et cardiaques (allongement de l'intervalle Q-T) [28, 32].

Le propofol, comme les benzodiazépines, offre une sédation adéquate en petites doses, et peu d'effets secondaires indésirables. Il agit rapidement et a une demi-vie courte, ce qui fait du propofol un sédatif de choix pour la sédation à court terme [10, 28, 31, 34].

## 2.2 Analgésiques

Les patients dans l'unité de soins intensifs ressentent communément de la douleur et de l'inconfort physique qui peuvent être causées par la maladie, des traumatismes, les appareils thérapeutiques ou une immobilité prolongée. Lorsque la douleur n'est pas soulagée, les conséquences en sont néfastes pour le patient, qui peut devenir agité, évoquer une réponse physiologique de stress, des difficultés respiratoires et un sommeil inadéquat [28]. Un manque de sommeil peut mener à l'épuisement et la désorientation, un facteur de risque pour développer le délirium [9, 14]. Des études démontrent qu'une forte

proportion de patients (jusqu'à 70%) admettent avoir ressenti de la douleur modérée à très intense au cours de leur séjour aux SI <sup>[28]</sup>.

Un analgésique est un agent pharmacologique qui réduit ou apaise la douleur. Les plus communément utilisés aux SI sont la morphine, le fentanyl et l'hydromorphone (dilaudid) <sup>[10, 20, 28, 31]</sup>.

### **2.2.1 Mesurer la douleur**

Comme la douleur et son importance ressentie varient selon les personnes, et est très subjective par définition, il est difficile d'établir des mesures standardisées pour mesurer la douleur <sup>[31]</sup>. L'outil pour évaluer la douleur le plus utilisé est l'échelle numérique (NRS), qui consiste au patient de d'indiquer sur une échelle de 0 à 10 (où 0 signifie aucune douleur et 10, une douleur insupportable) où se situe le degré de souffrance. Cette échelle donne une bonne idée au personnel soignant de la souffrance du patient, mais est peu utile lorsque celui-ci n'est pas en mesure de communiquer. Il existe aussi une échelle d'expressions faciales, où l'intensité des grimaces du patient permet aux évaluateurs de situer approximativement le degré de douleur, sans que le patient ait à communiquer. Par contre, cette échelle offre le désavantage de se baser sur les impressions des infirmières et médecins, qui ont tendance à sous-estimer la douleur ressentie par les patients <sup>[35]</sup>.

## **3 COMA**

Il est important de se pencher sur le coma, qui a une forte prévalence aux soins intensifs. Plusieurs études publiées choisissent de retirer les patients comateux de leurs analyses, puisque qu'une évaluation cognitive est impossible dans ces cas, mais nous étions curieux de connaître les caractéristiques de ces patients, surtout suite à leur éveil du coma. Nous avons défini le coma en quatre catégories qui sont décrites ci-dessous. Nous

avons identifié un coma lorsque le patient avait un score de -5 sur l'échelle de RASS, soit aucune réaction à toute forme de stimulation.

### **3.1 Coma pathologique**

Le coma pathologique survient généralement chez les patients qui ont une admission aux SI relativement à un problème cérébrovasculaire. La majorité des patients qui entrent dans cette catégorie avaient des hémorragies sous-arachnoïdiennes, des ACV, thromboses intra-crâniennes ou des traumatismes avec lésions au cerveau. Le coma qui s'ensuit ne pouvait être expliqué par la prise de sédatifs ou d'analgésiques.

### **3.2 Coma iatrogénique**

Généralement, les patients des soins intensifs vont recevoir une forme de sédatifs ou d'analgésiques durant leur séjour dans l'unité. Les cas plus lourds et instables, ainsi que les patients ventilés mécaniquement, nécessitent parfois de très fortes doses de médicaments. Il arrive parfois que les médecins doivent induire un coma médicamenteux pour permettre au patient de stabiliser ses signes vitaux.

### **3.3 Coma mixte**

Ce type de coma a été identifié lorsqu'il était difficile d'attribuer la cause du coma à une pathologie seule, ou à une sédation iatrogénique.

### **3.4 Coma transitoire**

Le coma transitoire consistait à un score de -5 sur l'échelle de RASS, mais qui durait moins de 4 heures.

## **BUT DE L'ÉTUDE**

Les études publiées sur le délirium aux soins intensifs décrivent des taux d'incidence discordants (entre 10% et 80%) et rapportent une grande variété de facteurs de risque avec parfois une signification statistique faible. L'inclusion des patients dans ces études est parfois trop restreint ; seuls les patients admis pour des raisons médicales (versus les patients qui ont reçu une chirurgie majeure) sont étudiés, et les patients avec un passé psychiatrique, un niveau de conscience altéré ou des problèmes neurologiques étaient retirés des cohortes. La taille des échantillons est aussi un problème ; comme les patients admis dans les unités de soins ont une forte proportion de comorbidités, une petite taille de cohorte fait ressortir les cas lourds et extrêmes et donne une vision accentuée de la réalité.

En utilisant le ICDSC, qui en plus de diagnostiquer le délirium, donne un indicateur de sévérité des épisodes, nous avons étudié une grande cohorte de patients afin d'évaluer le taux d'incidence d'épisodes, d'identifier les facteurs de risque et les conséquences du délirium aux soins intensifs.



## **MÉTHODOLOGIE**

### **1 Collecte de données**

Notre collecte de données est basé sur une grande cohorte de patients admis consécutivement à l'unité de soins intensifs ont été sélectionnés pour notre cohorte. Les seuls critères de sélection étaient que les patients soient âgés de plus de 18 ans et séjournassent aux soins pour plus de 24 heures. Certains patients ont dû être exclus pour les analyses par la suite, parce qu'ils avaient trop de comorbidités psychiatriques ou étaient dans le coma pour cinq jours ou plus suivant leur admission, rendant une évaluation cognitive impossible. Nous avons reçu l'approbation du comité d'éthique puisque la collecte d'informations provenait des dossiers de patients uniquement et que l'anonymat des patients a été respecté.

### **2 Dichotomie des outils diagnostiques**

Pour qu'il y ait un diagnostic de delirium, le comportement d'un patient doit correspondre à une série de critères, variant selon l'outil diagnostique utilisé. Dans le cas du CAM-ICU, les critères 1 et 2 doivent être présents conjointement en plus d'un des critères 3 ou 4 (voir Table I). Il va de soi pour un diagnostic basé sur les critères du DSM, où tous les signes cliniques sont présentés par le patient.

L'ICDSC, malgré la nécessité d'avoir un score de 4/8 ou plus pour un diagnostic positif de délirium, offre l'avantage d'indiquer des niveaux intermédiaires de sévérité de délirium; un score de 3/8 sur l'échelle ICDSC, sans qu'il y ait diagnostic positif d'un délirium, nous indique une progression de symptômes vers un épisode, ou du moins, nous renseigne sur l'état cognitif du patient. Il inclue aussi une variété de signes cliniques propres au délirium et ne nécessite pas la présence d'items précis pour qu'il y ait diagnostic.

Nous avons identifié une troisième classe de statut de délirium, soit « délirium sous-clinique », qui correspond aux patients qui scorent entre 1 et 3 sur l'ICDSC, versus « pas de délirium » (0 sur l'échelle) et délirium (4 ou plus sur l'échelle). Le délirium sous-clinique, n'étant pas aussi sévère qu'un épisode de délirium franc, est toutefois indicateur d'un état intermédiaire entre une absence d'épisode et l'apparition du trouble.

Pour qu'un patient soit considéré comme « délirieux », il devait présenter au moins un épisode de délirium (4/8 ou plus sur l'ICDSC) durant son séjour aux soins intensifs. Un patient « non-délirieux » n'avait jamais scoré sur l'ICDSC durant son séjour. Les autres patients qui scoraient sur l'ICDSC sans délirium étaient considérés « sous-cliniques ».

### **3 Variables sélectionnées**

La collecte de données pour chaque patient débutait au premier jour d'admission aux soins intensifs et se poursuivait jusqu'à sa sortie de l'unité ou son décès.

#### **3.1 Informations générales et histoire médicale**

Des données démographiques ont été collectées pour chaque patient : âge, sexe, date d'admission et diagnostique à l'admission à l'hôpital, date d'admission et diagnostique d'admission aux soins intensifs, catégorie du patient (médical, chirurgical), date de décès à l'hôpital ou ailleurs.

Nous avons aussi inclus une variable « devenir du patient », qui consiste à classifier son état suite à sa sortie de l'hôpital pour l'admission qui correspond au séjour aux soins intensifs. Cette variable est divisée en cinq catégories : retour à domicile, retour à domicile avec soins, séjour en unité de

convalescence, transfert dans une unité de soins de longue durée et autres devenirs.

Puisque des comorbidités associées en tant que facteurs de risque de développer un délirium aux SI ont été soulevées dans la littérature, nous avons identifié les plus communes que nous avons recueillies dans le dossier médical des patients : hypertension artérielle (HTA), problèmes rénaux, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS), diabète (DB type I ou II), accidents cérébrovasculaires (ACV) et maladie du système nerveux central (SNC). Les données qui ont trait aux habitudes de vie du patient ont été notées : tabagisme actif, alcoolisme actif (défini par plus de deux consommations par jour), abus de médicaments et abus de drogues. Certains antécédents psychiatriques ont été documentés : schizophrénie, démence, dépression, trouble bipolaire et autres troubles.

### 3.2 APACHE II

Le premier jour d'hospitalisation aux SI servait à calculer le score de sévérité de maladie APACHE II (*Acute Physiologocal and Chronic Health Evaluation*, Annexe I). Ce score utilise les pires valeurs de données physiologiques du patient (pression artérielle, température, paramètres respiratoires, valeurs de laboratoire) et tient en considération la présence de maladies chroniques (maladies du foie, rénales, pulmonaires, cardiaques, immunosuppression), ainsi que le GCS (*Glasgow Coma Scale*, score sur 15 ou sur 11 si intubé), une échelle qui se base à la fois sur la réponse verbale du patient (évalue son orientation et sur sa capacité de parler), sur des signes neurologiques d'éveil (réaction des pupilles à la lumière, ouverture des yeux) et sur la réponse motrice à la stimulation. Dans l'exemple illustré de l'Annexe I, il s'agit d'un patient âgé entre 45 et 54 ans, atteint du SIDA donc qui a un score de maladie chronique de 5 puisqu'il n'est pas admis en post-

opératoire. Le score APACHE II a été positivement relié à la mortalité, et est un excellent indicateur de la gravité de l'état du patient et de son pronostique.

### **3.3 Informations hebdomadaires**

Les outils de soins, un feuillet où tous les professionnels de la santé (infirmières, inhalothérapeutes) notent les informations relatives à chaque patient sur une période de 24 heures, ont servi pour recueillir une grande quantité de données.

L'ICDSC, l'échelle pour mesurer le délirium favorisée dans notre unité de soins intensifs était utilisée au moins une fois par quart de travail de huit heures. L'échelle donne un score entre 0 et 8 (4 ou plus indique un délirium) et le pire score de la journée pour un patient a été retenu pour les analyses, puisqu'il existe une grande variabilité dans les symptômes au cours d'une même journée. Le jour d'apparition du premier épisode de délirium a aussi été noté. Le score RASS pour évaluer le niveau de sédation était inscrit au même moment sur l'outil de soins. Un RASS inférieur à -3 indiquait qu'une évaluation avec le ICDSC était inutile ; le patient était trop endormi pour avoir une indication claire de son statut cognitif. Une évaluation du niveau d'anxiété (présence « oui » ou « non ») accompagnait les évaluations de délirium, ainsi que le niveau de douleur tel que ressenti par le patient (échelle NRS : 0 à 10).

Finalement, la quantité de tubes reliés aux patients, ainsi que son statut de ventilation mécanique étaient notés, ainsi que le type de coma (s'il y a lieu).

### **3.4 Médicaments**

Les médicaments sous perfusion apparaissent aussi sur les outils de soins, et les autres données pharmacologiques sur un document séparé.

Puisque la littérature soupçonne une foule de médicaments comme étant possiblement « délirigènes », nous avons opté pour collecter une grande quantité de ceux-ci. La Table VI indique les grandes catégories de médicaments notés.

#### **4 Analyses et résultats**

Les analyses et résultats sont décrits dans les deux articles suivants, qui suivent :

**“Incidence, Risk Factors and Consequences of ICU Delirium”** Sébastien Ouimet BSc, Brian P. Kavanagh MB, Stewart B. Gottfried MD, Yoanna Skrobik MD.

**“Sub-syndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum”** Sébastien Ouimet, Richard Riker, Nicolas Bergeron, Mariève Cossette, Brian Kavanagh, Yoanna Skrobik

Puisque les deux articles sont basés sur deux cohortes différentes, certains résultats seront présentés en duplication. La cohorte de l'article 1 correspondait à une série de 820 patients : 216 patients dont les données ont été recueillies de décembre 1998 à mars 1999 et un groupe de 604 patients, entre janvier 2003 et mars 2004. Les patients documentés dans l'article 2 correspondent à la même cohorte de 604 patients de l'article 1.

Catégorie	Médicament (mg)
Analgésiques opiacés	Fentanyl ( $\mu\text{g}$ )
	Morphine
	Dilaudid
	Démérol
Benzodiazépines	Ativan
	Versed
	Valium
Antipsychotiques	Haldol
	Risperdal
	Zyprexa
Corticostéroïdes	Solumédrol
	Solucortef
	Décadron
	Prednisone
AINS	Tyléno
	Indocid
	Célébrex
Autres	Propofol

**Table VI : Médicaments collectés.**

**Article 1****Incidence, Risk Factors and Consequences of ICU Delirium**

Sébastien Ouimet, Brian P. Kavanagh MD, Stewart B. Gottfried MD, Yoanna Skrobik MD

**Author affiliations:**

Intensive Care Unit, Maisonneuve-Rosemont Hospital (Skrobik)

Department of Medicine, University of Montreal (Ouimet, Skrobik)

Department of Medicine, McGill University (Gottfried, Skrobik)

Departments of Anesthesia, Medicine & Physiology, University of Toronto  
(Kavanagh)

Meakins-Christie Laboratories (Gottfried)

Department of Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children, Toronto  
(Kavanagh)

**Corresponding Author:**

Dr. Yoanna Skrobik

Unité des soins intensifs,

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

5415 Boulevard de l'Assomption

Montréal, QC Canada H1T 2M4

Phone: 514-252-3400, Ext. 3721

Email: [REDACTED]

**Word count:** 3862

**ABSTRACT**

**Objectives:** Delirium in critically ill patients is common and important. It has been reported in between 11-80% of patients. Several factors might explain such discrepancies, including population differences, lack of a diagnostic gold standard, screening tool limitations and other methodological differences. Because of this variability, we sought to estimate the incidence of delirium using a validated scale in a large cohort of ICU patients, and to define its risk factors and outcomes.

**Design and Setting:** Prospective study; 16-bed medical-surgical intensive care unit (ICU).

**Patients:** 820 consecutive patients admitted to ICU for >24 hours.

**Interventions:** Medical history, APACHE II score and medications were recorded. Validated scales were used to assess delirium (Intensive Care Delirium Screening Checklist), sedation (Richmond Agitation and Sedation Scale), and pain (Numerical Rating Scale). Univariate and multivariate analyses were used to identify risk factors. Cox regression analysis was used to determine factors influencing mortality.

**Results:** Delirium occurred in 31.8 % of 764 patients, and was similar in medical and surgical patients. Risk of delirium was independently associated with a history of hypertension (odds ratios [OR] 1.88, confidence intervals [CI] 1.3-2.6), alcoholism (OR 2.03, CI 1.2-3.2), and severity of illness (OR 1.25, CI 1.03-1.07; for each five point score increase in APACHE II)( $P < 0.003$  in all cases); but, was not associated with age or corticosteroid use. Sedative/analgesic use and pain scores were low overall. Sedative/analgesic increased the risk of delirium when used to induce coma (OR 3.2, CI 1.5-6.8,  $P < 0.002$ ), but not otherwise. Delirium was associated with a longer stay in



ICU ( $11.5 \pm 11.5$  vs.  $4.4 \pm 3.9$  days) and in hospital ( $18.2 \pm 15.7$  vs.  $13.2 \pm 19.4$  days), as well as higher ICU mortality (19.7% vs. 10.3%) and hospital mortality (26.7% vs. 21.4%) ( $P < 0.005$  in all cases, delirium vs. no delirium).

**Conclusion:** Delirium in the ICU is far less common than previously reported, but is associated with worse outcome, and has identifiable risk factors. Prospective studies will determine whether prevention, early diagnosis, or treatment will improve outcome.

## INTRODUCTION

Delirium in the critically ill is common, difficult to manage, and distressing to patients and observers [1-3]. Although delirium has been recognized since Hippocratic times [4], it remains difficult to diagnose and treat in the critically ill and may be associated with a fatal outcome [5].

Several studies report delirium incidence values of over 80% in critically ill patients [6-9], as well as a 3-fold increase in the risk of mortality [9]. In contrast, we [10] and others [11-14] have previously reported far lower incidence ranges (11 to 31%). Several factors might explain such discrepancies, including population differences, lack of a diagnostic gold standard, screening tool limitations and other methodological differences.

Delirium has been termed an “organ failure” of the brain [15], analogous to other end-organ damage secondary to severe systemic disease. Common neural pathways have been invoked for coma, neurologic abnormalities and delirium [15-18].

It is important to diagnose ICU delirium accurately, as treatment carries risk. Neuroleptics can be harmful [19, 20], and excess sedative use in intensive care prolongs mechanical ventilation and hospital stay [21].

The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [22] was used as a diagnostic tool, because its value has been corroborated in both medical and surgical patients, whereas the Confusion Assessment Method (CAM-ICU) [7] has been validated only in medical patients. In addition, the CAM-ICU was originally tested in 44% of 86 sequentially admitted patients; the remainder being excluded because of neurologic diagnoses, altered level of consciousness or psychiatric abnormalities. In contrast, 93 of the 99 (94%) sequential ICU admissions were included in the validation of the ICDSC [22],

and incorporated many patients who were excluded in the CAM-ICU validation study [22].

We therefore determined the incidence of delirium in a cohort of consecutive medical and surgical ICU patients using the ICDSC screening tool, and evaluated risk factors and outcomes.

## METHODS

From December 2003 to August 2004, 820 consecutive patients aged  $\geq$  18 years admitted to a medical-surgical Intensive Care Unit (ICU) in a tertiary care university hospital (Maisonnette-Rosemont Hospital, Montreal, Canada) for  $> 24$  hours (Figure 1), were screened with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [22] (Appendix I). Individuals unlikely to survive for 24 hours were excluded. The institutional Research and Ethics Committees approved the study protocol, and waived the need for individual informed consent.

Age, gender, prior diagnoses, admission diagnosis, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) Score, Glasgow Coma Scale (GCS), and selected laboratory values (abnormal value on admission and for each ICU day) [10] were recorded. Historical factors previously linked to in-hospital delirium were documented (i.e. hypertension [10], diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, pre-existing central nervous system disease including neuromuscular disorders, dementia [23] and stroke [24], renal insufficiency [25], visual or auditory impairment [26], smoking [10], alcoholism (2 drinks or more daily, or weekly consumption of the equivalent of 26 oz of 40 proof alcohol) [10], and habitual drug use) [27]. The category of admission (surgical vs. medical, urgent vs. non-urgent) was noted. The medical history and data relevant to the ICU stay including laboratory values [10, 28] were obtained.

Daily sedative and opiate doses, epidural analgesia use [10], and administration of two drugs associated with delirium (corticosteroids [29] and indomethacin [30]) were recorded.

All patients were assessed daily and followed until death or ICU discharge. Daily and cumulative drug doses of all drugs above were recorded

up to and including the day of delirium identification, or for overall ICU stay in non-delirious patients. As a strong correlation ( $r^2 = 0.85$ ) was found between mean daily and cumulative doses, only daily doses are provided.

All patients were evaluated by nurses every 1 to 8 hours. We assessed a Numerical Rating (pain) Scale (NRS) [31], as pain has been associated with delirium [32]. Sedation was assessed with the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) [33, 34]. Because patients may be sedated but anxious, all patients with RASS scores of  $-3$  or higher were asked about anxiety, and their response recorded (i.e. "yes" or "no"). Unclear responses, or absent responses, were rated as impossible to evaluate and rated '0' (i.e. the same as no anxiety).

Coma was defined as  $-5$  on the RASS scale. All comatose patients were further classified as follows:

- medical coma (patients with conditions that fully accounted for the coma, e.g., severe anoxic brain damage);
- multi-factorial coma (patients in a coma because of both medical factors and medication); or
- induced coma (patients in whom heavy sedation accounted fully for the coma, e.g., sedation for the purposes of controlled mechanical ventilation).

The latter were also separated into patients who were comatose for  $>24$  hours ('iatrogenic coma'), and those comatose for  $<24$  hours following general anesthesia or sedation for procedures ('transient iatrogenic coma').

The few patients ( $n = 7/820$ ,  $<1\%$ ) whose ICU admission featured more than one type of coma were categorized according to the first type of coma

identified. Lastly, prolonged coma was defined as coma present from the time of admission and lasting for >5 days or until death.

All patients were evaluated with the 8-item Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [22] (Appendix I) by a nurse or a physician every 1 to 8 hours for the duration of the ICU stay. A patient with an ICDSC score of  $\geq 4$  was considered to be delirious whereas a patient with a score of  $\leq 3$  was not [22]. A physician confirmed the diagnosis by clinical assessment. Coma precluding evaluation of delirium was defined as a RASS score of  $-5$ . Patients unable to undergo an assessment were noted as 'not evaluated', and not labeled delirious.

Follow-up to hospital discharge was completed in all patients. ICU as well as hospital length of stay and mortality were recorded.

### **Analysis**

All patients with an ICDSC score of  $\geq 4$  at least once were compared to those with a score of  $\leq 3$  throughout their ICU stay. Risk factors were evaluated using logistic regression. APACHE scores and age independently affect mortality and length of stay in our ICU population (data not shown). Length of stay and mortality in the ICU and after transfer to a ward were compared for "delirious" vs. "non-delirious" patients after adjusting for these confounding factors (age and APACHE II score). Since coma is a potentially confounding variable, the APACHE II score was calculated with and without the GCS component as previously described [9]. Survival was assessed by Cox regression analysis.

Patients were evaluated for delirium either prior to the development of coma or when they recovered consciousness. Patients with prolonged coma

could not be assessed; these cases were analyzed separately, but were excluded from risk factor analysis because of their small number (n = 56).

Narcotic analgesics were converted into morphine equivalents [31], benzodiazepines into lorazepam equivalents [35], and corticosteroids into prednisone equivalents [36]. Propofol and indomethacin doses were recorded directly.

Univariate logistic regression was used with an alpha criterion of 0.15 to select variables that characterized differences between the two groups ("delirium" vs. "no delirium"). Pearson correlation coefficients or chi squared tests were used to study relationships between significant univariate variables and detect evidence of co-linearity. A cutoff of 0.85 was used as a threshold for multiple co-linearity. The "coma" variable was analyzed by type of coma, and compared respectively to patients in whom coma never occurred.

Multivariate stepwise logistic regression was performed on all variables retained from univariate analysis as described above. A multivariate stepwise logistic regression was performed respectively for each type of coma variable included as covariate. The Hosmer and Lemeshow test was used to assess the Fit of the model. Two-sided testing was conducted at a 0.05 significance level. Analyses were performed with SAS release 8.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Mortality attributable to delirium or coma was studied using survival analysis. Survival curves were computed using the Kaplan-Meier formulas. Equivalence of survival functions between both arms was tested using a Cox model. More precisely, a Cox proportional hazard model was adjusted with group ("delirium" vs. "no delirium"), coma ("iatrogenic coma" vs. "no iatrogenic coma"), age and APACHE as covariates.

## RESULTS

Data were collected for a total of 4,707 patient-days (mean =  $5.7 \pm 7$  [SD] days per patient), and 79% were mechanically ventilated on admission. Patients deemed unlikely to survive 24 hours ( $n=8$ ) or whose data collection did not occur ( $n=4$ ) were not included, among sequentially admitted patients. A comparison of those who developed delirium vs. those who did not revealed that while neither age ( $64.5 \pm 14.1$  vs.  $62.8 \pm 14.7$  years;  $P = \text{ns}$ ) nor male: female ratio (147:96 vs. 303:218;  $P = \text{ns}$ ) were significantly different, admission APACHE II score was significantly higher ( $17.9 \pm 8.2$  vs.  $14.0 \pm 8.1$ ;  $P < 0.0001$ ). Fifty-six patients could not be evaluated due to prolonged coma. Of the remaining 764 patients, 243 (31.8%) developed delirium (Figure 1). Overall, 79 % of all patients were mechanically ventilated; 54.2% of patients with delirium were mechanically ventilated at the time of diagnosis. Admission features, including diagnosis, did not affect the likelihood of developing delirium. Overall, delirious patients had a score of 4/8 or more for a mean of 37.9 % of their ICU stay (SD 32.5%). Sixty one (10.1%) remained with an elevated score at discharge.

Results with a  $p$  value below 0.15 on univariate logistic regression are presented in Table 1. A history of prior or current neurological illness did not increase risk for delirium ( $P = 0.77$ ). Based on multivariate analysis, patients with a history of hypertension (odds ratio [OR], 1.88; 95% confidence interval [CI], 1.3-2.6) or alcoholism (OR, 2.03; CI, 1.26-3.25), were more likely to develop delirium.

Severity of illness on admission was independently associated with the risk of delirium. Based on multivariate analysis, each increment in APACHE II score augmented the risk of delirium by 4.9% (OR, 1.049; CI, 1.028-1.07;  $P < 0.0001$ ). The mean ( $\pm$  SD) value of admission APACHE II score in this cohort was  $16.5 (\pm 8.2)$ , minimum 0, maximum 59). The APACHE II calculated without the GCS component [9] did not alter these results. Abnormalities in



bilirubin, albumin or hemoglobin were not significant, and thus not retained, in the multivariate model.

The use of sedatives or analgesics (e.g. benzodiazepines, opiates, propofol, or epidural analgesia) prior to the diagnosis of delirium, in comparison to average daily doses in patients who did not develop delirium, was not significant in the multivariate model as an independent risk factor for development of delirium. The average daily dose of benzodiazepines (expressed as lorazepam equivalents) [34]. was  $2.7 \pm 5.6$  vs.  $1.03 \pm 4.23$  mg in patients with vs. without delirium; the mean daily opioid dose were  $5.3 \pm 10.1$  vs.  $8.9 \pm 24.3$  mg (morphine equivalents [31]) in patients with vs. without delirium. Neither opiates nor benzodiazepines were significant in the multivariate model.

Corticosteroid administration occurred in 216 patients (26%) and did not appear to be associated with delirium in the multivariate model; neither did indomethacin administration (n = 53 patients).

Of the 243 patients with delirium, 93 (38.3%) also had one type of coma within the first five days of admission. Of the 521 patients without delirium, 68 (13%) had coma during the same time period ( $P < 0.05$ ,  $\chi^2$  test; see multivariate analysis below) (Figure 1). Thirty-three patients in iatrogenic coma had the highest risk of delirium (OR 3.22, CI 1.52-6.81, in the multivariate model with this type of coma as covariate}, followed by those with multifactorial coma (OR 2.77, CI 1.16-6.64 in the multivariate model with this type of coma as covariate), and transient iatrogenic coma (OR 2.19, CI 1.3-3.7 in multivariate model with this type of coma as covariate). Medical coma as covariate was not significantly associated to delirium in the multivariate model. When all coma types associated with medication use were combined

in the multivariate model, the risk of developing delirium remained high (OR 3.71, CI 2.32-5.9,  $P < 0.0001$ ).

Of the 31 patients with prolonged coma who survived  $>5$  days, 8 (26%) developed delirium at between 7 - 44 days after ICU admission. The remaining patients died comatose.

Based on multivariate model, there was a small but statistically significant difference in pain scores (NRS) between patients with delirium ( $0.94 \pm 1.4$ ) and without delirium ( $1.43 \pm 2.05$ ) (OR 0.87, CI 0.80-0.97). Sedation (RASS) scores were not significant in the multivariate model,  $-0.61 \pm 0.8$  and  $-0.23 \pm 0.77$  in patients with and without delirium respectively ( $P = 0.69$ ). Anxiety was more likely to occur in patients with vs. without delirium (OR 1.8, CI 1.04-3.37,  $P = 0.03$ ).

Patients who developed delirium had a significantly greater length of stay in the ICU ( $11.5 \pm 11.5$  vs.  $4.4 \pm 3.9$  days;  $P < 0.005$ ) and in the hospital ( $18.2 \pm 15.7$  vs.  $13.2 \pm 19$  days;  $P < 0.005$ ). The overall mortality rate was 13% in ICU and 27% in hospital. Patients with delirium were more likely to die in the ICU (20% vs. 10% mortality in patients with vs. without delirium,  $P < 0.005$ ) and in hospital (31% vs. 24%,  $P < 0.005$ ). Time to mortality in both groups is shown in Figure 2.

All features independently affecting mortality in our population (admission APACHE scores, and age) were considered in the multivariate Cox analysis. Delirium increased mortality in all patients (OR 1.47, CI 1.15-1.89,  $P = 0.0022$ ) after adjustment for age and APACHE II score. Iatrogenic coma did not affect mortality independently (OR 1.35, CI 0.85-2.13,  $P = 0.2024$ ) after adjustment for age and APACHE II score. The corresponding Kaplan-Meier curves are shown in Figure 3.

## DISCUSSION

The 31.8% incidence of delirium in our current study resembles previous reports [10-14], and is lower than the 82% suggested by others [6-9]. This important discrepancy may reflect differences in patient characteristics (e.g. case mix, body weight), delirium definitions, screening instruments and their application, sedatives, opioids, and the confounding influence of coma.

The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC, Appendix 1) is administered by ICU caregivers, and was validated with a clinical psychiatric diagnosis [10]. 40% of directly observed patients had abnormal scores only between midnight and 8 am. Sedated patients were not considered delirious.

In contrast, the Confusion Assessment Method - ICU (CAM-ICU) [7, 9] is initiated with GCS or RASS changes [33, 34]. With the "attention screening examination", patients look at a set of images, which they later identify from a larger set of images. Patients are also assessed for either cognitive abnormalities or fluctuation in level of consciousness. Three of four positive items confirm the diagnosis of delirium. The required information can be obtained from chart review, or from conversations with the patient's family or nurse [6, 7, 9].

The CAM-ICU and the clinical diagnosis of delirium correlate in a highly selected population [7], but the incidence of delirium may be overstated. Most important is the issue of what constitutes delirium. Drug-induced sedation is a desired and expected effect in the ICU. It does not, in our opinion, constitute delirium. Lin et al [13] reported a delirium incidence of 22% using the CAM ICU when unarousable medicated patients were excluded. Ely et al reported a delirium incidence of 80% without specifying if patients were arousable and/or under the influence of medication [9]. Moreover the GCS, used in the initial CAM ICU screening, has only been validated in the initial assessment of

neurotrauma. Finally, the direct and repeated examination of patients for clinical symptoms of delirium may be more reliable than chart review, which often provides misleading data [37].

Sedative-induced coma is a risk factor for delirium. Sedative use in our study was low; when unrelated to coma, it was not associated with development of delirium. Our mean daily benzodiazepines doses (in lorazepam equivalents) of  $2.7 \pm 5.6$  mg in delirious patients contrasts with the  $4.8 \pm 12.8$  mg dose reported by Ely et al [9]. The mean daily opioid doses (in morphine equivalents) given to our delirious patients were  $8.9 \pm 24.3$  mg in our study, vs. doses of between 17.3-78 mg in the Ely study [9]. Small doses of sedatives do not predispose to delirium, whereas large doses (sufficient to cause coma) may. High doses of sedatives/opioids may thus result in increased reports of delirium incidence.

Any coma associated with medication significantly amplifies the risk of delirium. This, and the negative effect of excessive sedation on duration of mechanical ventilation and ICU stay [21] justify great caution with sedative agents in the critical care setting.

Although delirium has been described as a transition between normal cognition and coma [16], this notion has not been validated in the critically ill. Coma from a primary neurological illness, such as stroke or subarachnoid hemorrhage, was not associated with delirium. This study, the first to include patients with coma or neurological illness on admission, suggests that coma may be a risk factor for delirium only when sedative medications are administered, but not when the etiology of the coma is a primary neurological problem.

Transient coma in patients waking up in the ICU after surgery, or after a procedure, has not been associated with delirium. Post Operative Cognitive Dysfunction (POCD) [38] describes cognitive abnormalities that occur immediately after surgical intervention [39]. Like ICU delirium, no link to a specific drug has been made [40, 41] and it can occur in young patients [40]. In contrast to ICU delirium, older patients appear at higher risk for POCD [40, 41].

Lin et al [13] and Ely et al [7] reported that delirium in the critical care setting significantly increases ICU and total hospital length of stay, and the risk of death. Since excessive sedation and coma can both prolong length of stay, it is important to differentiate between the effect of sedation and that of coma, regardless of etiology, on clinical outcome.

There is a relationship among delirium, coma and mortality in our study. The significance of the relationship remains high after adjustment for the two other variables which independently affected mortality in our population, admission APACHE scores and patient age. Delirium and coma both increased the risk of mortality especially when coma was medication-induced. However, while coma and delirium independently increased mortality risk, delirious patients who had been comatose at some time did not have an increased risk of death due to coma. Thus, confusing the diagnosis of coma with that of delirium or diagnosing delirium in the presence of coma could have two undesirable consequences. It could lead to an inflated estimate of the incidence of delirium. It could also exaggerate the mortality attributable to delirium, mistaking it for that attributable to coma. These factors may partially explain the differences between reports estimating the incidence of delirium at 10-30% [11-13] compared to those suggesting an incidence of over 80% [6-9].

Self-reported anxiety differed between delirious and non-delirious patients, despite comparable RASS sedation scale scores. ICU patients may experience anxiety [42], and clinicians fail to detect it despite its estimated prevalence of 25% [43]. Patients [3] and survivors [2, 44, 45] report fear accompanying hallucinations and disorientation [45]. Such patients respond to reassurance [45]. The current findings strongly suggest that anxiety should be routinely evaluated and addressed in the ICU independent of sedation.

The current data confirm earlier work [10] suggesting that concurrent alcohol use and a history of hypertension are important predictors of ICU delirium. Spies et al [46] have elegantly emphasized the importance of alcohol use as a risk factor for neurocognitive and other ICU complications. Chronic hypertension has also been associated with impairment in memory, attention, and abstract reasoning [47] which may explain the greater susceptibility to delirium observed in hypertensive patients [10].

Age did not influence the occurrence of delirium in this ICU cohort, in keeping with the observations of others [9]. This contrasts with the well established risk which age confers on the likelihood of delirium in medical, surgical, and geriatric populations outside the ICU [48]. After adjusting for risk factors antedating ICU admission, a higher APACHE II score worsened the risk of developing ICU delirium, in keeping with our previously published data [10]. In contrast, when the incidence of delirium was reported to be in excess of 80%, there appeared to be no correlation between delirium and admission APACHE II score [9].

Corticosteroids [29] and indomethacin [30], previously linked to delirium in other settings, did not alter ICU delirium risk. Pain levels were minimally different between delirious and non-delirious individuals, and were lower in the delirium group. Thus, the previously described association between

postoperative rest pain and delirium [32] may not occur in the ICU population, or may not be important in the setting of adequate analgesia.

Although we did not diagnose delirium in comatose patients, iatrogenic coma lasting 1 to 5 days (usually with the specific aim of sedating the patient), was associated with delirium. All patients with "iatrogenic coma" in our cohort received continuous infusions of opiates as well as infusions or intermittent doses of sedatives (with or without titration). This type and duration of drug administration confers a risk for delirium which is inherent to ICU practice. Protracted infusions of midazolam have also been linked to direct neurological damage [49]. Sicker patients may, however, require sedation because of their greater severity of illness, and this greater severity of illness may also predispose them to develop delirium.

Transient iatrogenic coma, following direct transfer from surgery or secondary to sedation for invasive procedures, was also associated with delirium, although to a lesser degree. This finding, and the independence of the APACHE and coma elements in association with delirium, makes it less likely that overall severity of illness is the determining risk factor for delirium. Patients whose coma lasted for more than 5 days were not included in the analysis because of an anticipated high mortality (80% in this study) and the inability to perform cognitive evaluation. The small numbers of these patients precluded statistical analysis. Among the 31 patients who survived until screening for delirium was possible, but who were not included in the risk factor analysis, delirium occurred in 8 patients (26% of the group). A strong association between coma of longer duration and delirium is thus unlikely.

Sleep disturbance, not tabulated in this study, is common in the ICU [50]. Disorders of REM sleep are associated with neurotransmitter abnormalities and related cognitive and behavioral disturbances [51].

Therefore, a link could exist between sleep/wake abnormalities and ICU delirium. Nurses, however, are known not to document sleep reliably [50] and proper sleep staging on a routine daily basis in all patients is not feasible.

This prospective descriptive study cannot ascribe a causal relationship between delirium and its clinical outcomes. As delirium incidence (defined by an ICDSC of 4/8 or more) increases with APACHE II score, delirium may be yet another marker of underlying disease severity.



## **CONCLUSIONS**

This study confirms that delirium is associated with increased length of ICU (and hospital) stay and mortality, but that it occurs in 31% of patients - far less frequently than indicated in some earlier reports [6-9]. Clinicians should therefore not plan ICU resources or management strategies for delirium based on inflated estimates of its incidence.

In patients comatose during their ICU stay, delirium is more frequent when the coma is drug-induced. It is not associated with underlying neurological illness, and not related to pain or anti-inflammatory drug use.

Considering brain dysfunction in the critically ill as a single syndrome [17, 18] is not supported by the current study. Our data clearly distinguish among the effects of sedation, delirium, anxiety and coma, and provide unequivocal evidence for the association of medication-induced coma with delirium. Moreover, our analysis permits us to identify the relative contributions of delirium vs. coma to mortality. Thus, it is not likely that in the critically ill, all non-structural CNS dysfunction conforms to a single mechanistic pathway.

Prospective studies will best determine whether preventive measures, early diagnosis, and/or treatment of ICU delirium result in better outcome.

## **ACKNOWLEDGEMENT**

The authors wish to sincerely thank Drs Daren Heyland and John Marshall for their critical review of the manuscript.

## REFERENCES

1. Breitbart W, Gibson C and Tremblay A (2002) The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 43:183-194
2. Granberg A, Bergbom Engberg I and Lundberg D (1998) Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome. Part I. *Intensive Crit Care Nurs* 14:294-307
3. Granberg-Axell A, Bergbom I and Lundberg D (2001) Clinical signs of ICU syndrome/delirium: an observational study. *Intensive Crit Care Nurs* 17:72-93
4. Jones WHS (1931) Hippocrates (460-375 BC). *Aphorisms, IV*. Hippocrates Loeb Classical Library 1
5. Armstrong SC, Cozza KL and Watanabe KS (1997) The misdiagnosis of delirium. *Psychosomatics* 38:433-439
6. Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R and Inouye SK (2001) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27:1892-1900
7. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP and Dittus R (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama* 286:2703-2710
8. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR and Inouye SK (2001) Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 29:1370-1379

9. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR and Dittus RS (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Jama* 291:1753-1762
10. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S and Skrobik Y (2001) Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 27:1297-1304
11. Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A and Bac B (2001) Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care* 5:265-270
12. Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H and Endo S (1995) Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 17:371-379
13. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH and Kuo HP (2004) The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32:2254-2259
14. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD and Inouye SK (2003) Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc* 51:591-598
15. Caraceni A and Grassi L (2003) Delirium - Acute Confusional States in Palliative Medicine.
16. Plum F and Posner J (1980) *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Davis. Philadelphia.
17. Trzepacz PT (1999) Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:330-334
18. Trzepacz PT (2000) Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5:132-148
19. Gardner DM, Baldessarini RJ and Waraich P (2005) Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Cmaj* 172:1703-1711

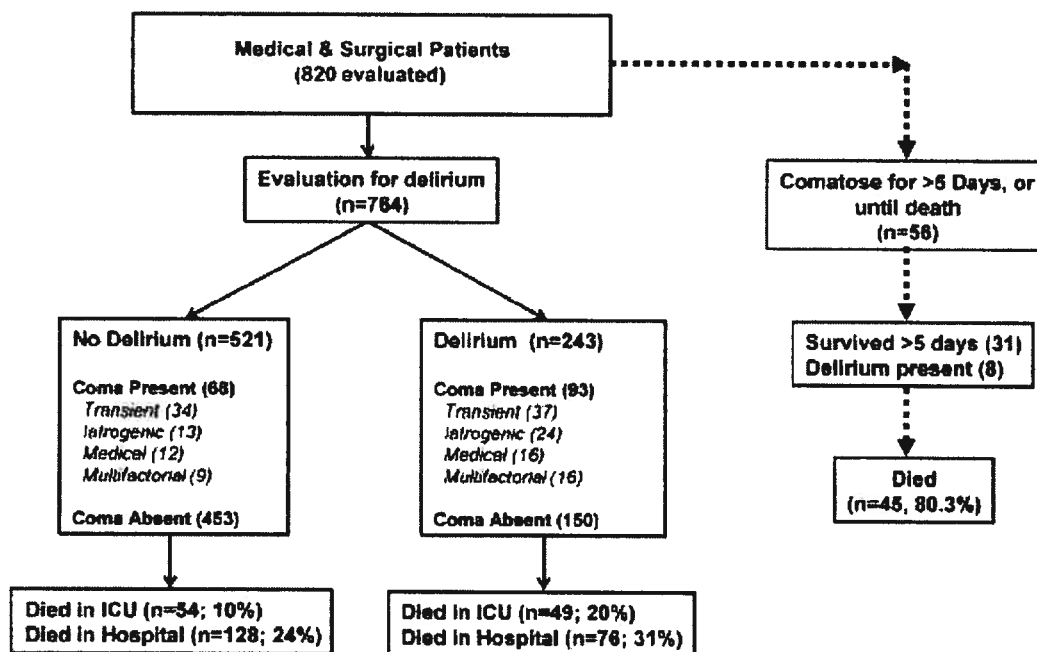
20. Skrobik Y (2002) Haloperidol should be used sparingly. *Crit Care Med* 30:2613-2614; author reply 2614
21. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF and Hall JB (2000) Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 342:1471-1477
22. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S and Skrobik Y (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27:859-864
23. Amador L, Goodwin, JS (2000) Postoperative delirium in the older patient. *J Am Coll Surg* 5:767-773
24. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Falk V, Schmitt DV and Mohr FW (2004) Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127:57-64
25. Korevaar JC, van Munster BC and de Rooij SE (2005) Risk factors for delirium in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *BMC Geriatr* 5:6
26. Stein LM and Thienhaus OJ (1993) Hearing impairment and psychosis. *Int Psychogeriatr* 5:49-56
27. Ross D (1998) Acute neurologic complications of drug and alcohol abuse. *Neurol Clin* 692:503-519
28. Granberg Axell AI, Malmros CW, Bergbom IL and Lundberg DB (2002) Intensive care unit syndrome/delirium is associated with anemia, drug therapy and duration of ventilation treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:726-731
29. Vincent FM (1995) The neuropsychiatric complications of corticosteroid therapy. *Compr Ther* 21:524-528
30. Ananth J (1995) Musculoskeletal disorders and rheumatoid arthritis. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. H. Kaplan and B. Sadock. Williams & Wilkins. Baltimore.

31. Skokie I (1999) Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. The American Pain Society.
32. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, Orav J, Goldman L and Marcantonio ER (1998) The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg* 86:781-785
33. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS and Bernard GR (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama* 289:2983-2991
34. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, Tesoro EP and Elswick RK (2002) The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338-1344
35. Cammarano W, Drasner K and Katz J (1998) Pain control, sedation, and use of muscle relaxants. *Principles of Critical Care Medicine*. J. Hall, G. Schmidt and L. Wood. McGraw-Hill Publishers. New York.
36. Lacy C, Armstrong L, Goldman M and Lance C (2004) *Drug Information Handbook*. Hudson: Lexi-comp.
37. Luck J, Peabody JW, Dresselhaus TR, Lee M and Glassman P (2000) How well does chart abstraction measure quality? A prospective comparison of standardized patients with the medical record. *Am J Med* 108:642-649
38. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauen PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE and Gravenstein JS (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet* 351:857-861

39. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C and Moriarty DC (2005) Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 52:137-142
40. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD and Moller JT (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:260-266
41. Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP and Charlson ME (1995) Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *Jama* 274:44-50
42. de Lemos J, Tweeddale M and Chittock D (2000) Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. Sedation Focus Group. *J Clin Epidemiol* 53:908-919
43. Rincon HG, Granados M, Unutzer J, Gomez M, Duran R, Badiel M, Salas C, Martinez J, Mejia J, Ordonez C, Florez N, Rosso F and Echeverri P (2001) Prevalence, detection and treatment of anxiety, depression, and delirium in the adult critical care unit. *Psychosomatics* 42:391-396
44. Granberg A, Engberg IB and Lundberg D (1999) Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome. Part II. *Intensive Crit Care Nurs* 15:19-33
45. Hernandez G, de la Fuente R, Romero C and ea (2004) Memories and perceptions in ICU survivors: a multidimensional questionnaire. *Intensive Care Med* 30 (suppl):A579
46. Spies CD, Otter HE, Huske B, Sinha P, Neumann T, Rettig J, Lenzenhuber E, Kox WJ and Sellers EM (2003) Alcohol withdrawal

severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Med* 29:2230-2238

47. Waldstein SR, Manuck SB, Ryan CM and Muldoon MF (1991) Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations. *Psychol Bull* 110:451-468
48. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR and Cooney LM, Jr. (1999) A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340:669-676
49. McKenzie A, McKinnon W, Naughton D and ea (2004) Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. *Critical Care* 9 R32-36 (available online: <http://ccforum.com/contents/39/31/R32>)
50. Parthasarathy S and Tobin MJ (2004) Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 30:197-206
51. Hobson A (2004) A model for madness? *Nature* 430:21



**Figure 1:** Flowchart illustrating the clinical features (presence, and type of coma) among patients who developed delirium and those who did not. Mortality was greater in patients in whom a diagnosis of delirium was made. Prolonged coma was associated with high likelihood of death.

Patient diagnoses were as follows: Pneumonia (90); COPD and respiratory failure, including status asthmaticus (121); post CPR(23); CHF (17); septic shock (37); hypovolemic shock (27); cardiogenic shock (4); Coronary Artery Disease (5); Arrhythmias (4); Hypertensive crisis (1); RAAA (80); Abdominal surgery(67); vascular surgery (other than AAA)(30); thoracotomy (45); orthopedic surgery complications (18); renal transplantation (3); urologic surgery complications (3); gynecologic surgery complications (3); pheochromocytoma (2); GI bleed(26); Pancreatitis (2); pseudomembranous colitis (13); liver resection (4); stroke (29); intracranial/ SD hemorrhage (12); SAH (16); seizures (8); neurosurgical intervention (36); encephalitis/meningitis (7); neuromuscular abnormalities (including Guillain-Barré) (4); coma (6); upper airway abnormalities (including epiglottitis) (16); trauma (1); HUS/TTP(4); electrolyte abnormalities (20) Thyroid storm (2); massive PE (5); acute leukemia, lymphoma (8); severe GVH (1); epistaxis (3); OD (14); Pre-eclampsia (3); Abruptio placentae (1); Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (1); Hypertensive crisis (1)



## APPENDIX I. The Intensive Care Delirium Screening Checklist

PATIENT EVALUATION	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Altered level of consciousness* (A-E)					
If A or B do not complete patient evaluation for the period					
Inattention					
Disorientation					
Hallucination - delusion – psychosis					
Psychomotor agitation or retardation					
Inappropriate speech or mood					
Sleep/wake cycle disturbance					
Symptom fluctuation					
<b>TOTAL SCORE (0-8)</b>					

### Score

<u>Level of consciousness*</u> :	A: no response	none
	B: response to intense and repeated stimulation (loud voice and pain)	none
	C: response to mild or moderate stimulation	1
	D: normal wakefulness	0
	E: exaggerated response to normal stimulation	1

### SCORING SYSTEM :

The scale is completed based on information collected from each entire 8-hour shift or from the previous 24 hours. Obvious manifestation of an item = 1 point. No manifestation of an item or no assessment possible = 0 point. The score of each item is entered in the corresponding empty box and is 0 or 1.

#### 1. Altered level of consciousness:

A) No response or B) the need for vigorous stimulation in order to obtain any response signified a severe alteration in the level of consciousness precluding evaluation. If there is coma (A) or stupor (B) most of the time period then a

dash (-) is entered and there is no further evaluation during that period.

C) Drowsiness or requirement of a mild to moderate stimulation for a response implies an altered level of consciousness and scores 1 point.

D) Wakefulness or sleeping state that could easily be aroused is considered normal and scores no point.

E) Hypervigilance is rated as an abnormal level of consciousness and scores 1 point.

#### 2. Inattention: Difficulty in following a conversation or instructions. Easily distracted by external stimuli. Difficulty in shifting focuses. Any of these scores 1 point.

#### 3. Disorientation: Any obvious mistake in time, place or person scores 1 point.

#### 4. Hallucination, delusion or psychosis: The unequivocal clinical manifestation of hallucination or of behaviour probably due to hallucination (e.g. trying to catch a non-existent object) or delusion. Gross impairment in reality testing. Any of these scores 1 point.

#### 5. Psychomotor agitation or retardation: Hyperactivity requiring the use of additional sedative drugs or restraints in order to control potential danger to oneself or others (e.g. pulling out iv lines, hitting staff). Hypoactivity or clinically noticeable psychomotor slowing. Any of these scores 1 point.

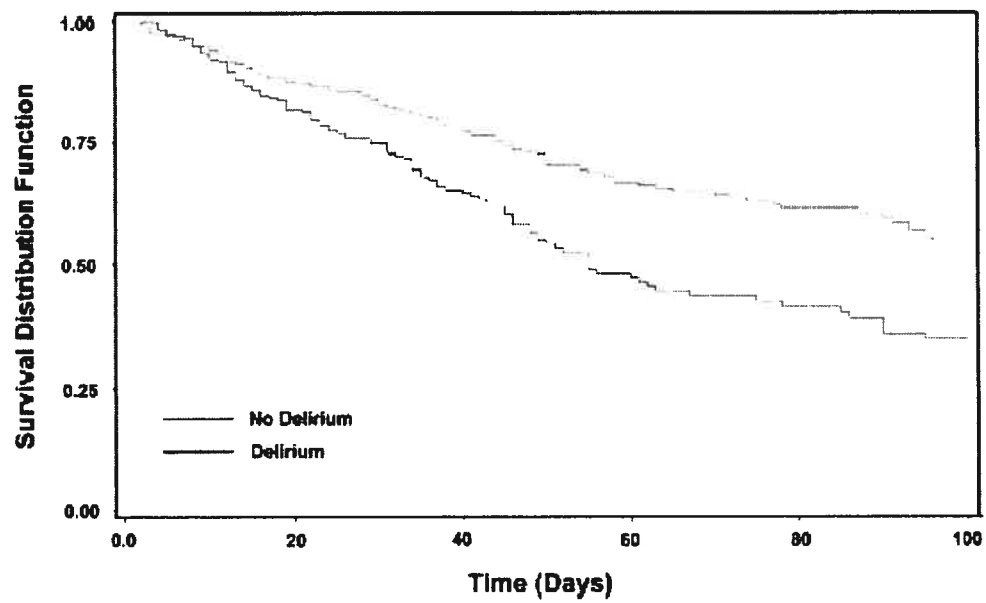
#### 6. Inappropriate speech or mood: Inappropriate, disorganised or incoherent speech. Inappropriate display of emotion related to events or situation. Any of these scores 1 point.

#### 7. Sleep/wake cycle disturbance: Sleeping less than 4 hours or waking frequently at night (do not consider wakefulness initiated by medical staff or loud environment). Sleeping during most of the day. Any of these scores 1 point.

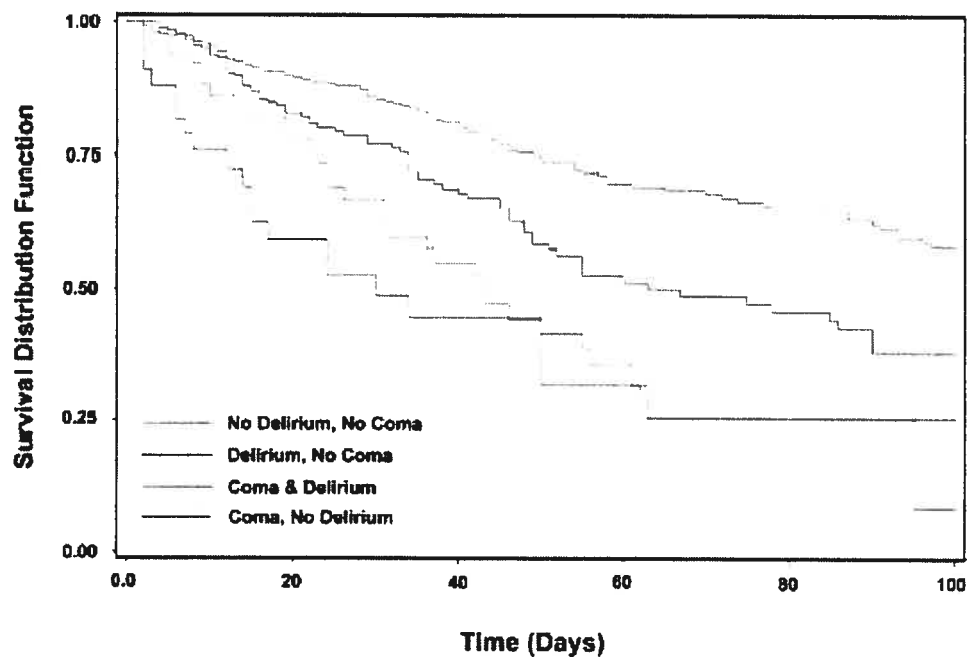
#### 8. Symptom fluctuation: Fluctuation of the manifestation of any item or symptom over 24 hours (e.g. from one shift to another) scores 1 point.

	<b>Variable</b>	<b>P value</b>
<b>AGE</b>		0.069
<b>MEDICAL HISTORY</b>	Hypertension	0.0047
	Active tobacco consumption	0.0123
	Alcohol consumption	0.0015
<b>VARIABLES ON ICU ADMISSION</b>	APACHE II score	<0.0001
<b>MEDICATION</b>	Epidural catheter use	0.0017
	Average opiate dose	0.0096
	Average benzodiazepine dose	0.0001
	Average propofol dose	0.0023
	Average indomethacin dose	0.044
<b>ICU-STAY RELATED FACTORS</b>	Coma (all types)	<0.0001
	Anxiety	0.0824
	Pain	0.0020

**Table 1:** factors significant on univariate analysis of risk factors associated with delirium



**Figure 2:** Kaplan-Meier analysis indicating that the presence of delirium (compared with the absence of delirium) increases the risk of mortality.



**Figure 3:** Kaplan-Meier analysis indicating the impact of delirium or coma on mortality. The absence of delirium and coma (green line) was associated with a greater likelihood of survival compared with the presence of either delirium, or coma, or both.

**Article 2:****Sub-Syndromal Delirium in the ICU: *Evidence for a Disease Spectrum***

Sébastien Ouimet<sup>1</sup>, Richard Riker<sup>2</sup>, Nicolas Bergeron<sup>3</sup>, Mariève Cossette<sup>4</sup>,  
Brian Kavanagh<sup>5</sup>, Yoanna Skrobik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Maisonneuve-Rosemont Hospital and Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

<sup>2</sup>Division of Pulmonary/Critical Care Medicine, Maine Medical Center, Portland, Maine, USA

<sup>3</sup>Service of Consultation-Liaison Psychiatry, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

<sup>4</sup>The Data Coordination Centre, Montreal Heart Institute, Montreal, Quebec, Canada

<sup>5</sup>Departments of Anesthesia and Critical Care Medicine, Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto

**Correspondence to:**

Dr Yoanna Skrobik, Intensive Care Unit, Maisonneuve-Rosemont Hospital,  
5415 Boulevard de l'Assomption, Montreal, Quebec, Canada, H1T 2M4

Email : [REDACTED]

Phone: (514) 252-3400 ext 6229

Fax: (514) 939-8891

**ABSTRACT: (word count 271)**

*Objectives:* Delirium in the critically ill is common and adverse. The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC; delirium checklist) score ranges from 0 to 8, where  $\geq 4$  indicates clinical delirium. We investigated whether Sub-Syndromal values below this threshold would be associated with poor outcome.

*Design and Setting:* Prospective study in a 16-bed medical/surgical ICU of a university hospital.

*Patients:* 600 consecutive ICU patients admitted for  $>24$  hours.

*Interventions:* All patients were evaluated with the delirium checklist every 8 hours.

*Measurements and Results:* Complete assessments were available for 558 patients, and calculated in 537 patients. 3 groups were identified: No Delirium (score =0)(169, 30.2%), Sub-Syndromal delirium (score =1, 2 or 3)(179, 33.3%), and Clinical Delirium (score  $\geq 4$ )(189, 35.1%). The mortality rates were 22.5%, 33.5% and 50.8% in the No Delirium, Sub-Syndromal Delirium and Clinical Delirium groups respectively ( $P<0.0001$ ). Mortality was significantly greater in Clinical Delirium vs. No Delirium (Hazard Ratio=1.67,  $P=0.013$ ) after adjusting for age and APACHE-II score. The rank order of ICU length of stay was: No Delirium<Sub-Syndromal Delirium<Clinical Delirium ( $P<0.0001$ ); and for hospital length of stay was: No Delirium<Sub-Syndromal Delirium $\approx$ Clinical Delirium ( $P<0.0001$ ). Patients with No Delirium were more likely to be discharged home without the need for additional assistance and were less likely to need convalescence or long-term care, compared with those diagnosed with either Sub-Syndromal Delirium or Clinical Delirium (No Delirium<Sub-Syndromal Delirium $\approx$ Clinical Delirium;  $P<0.0001$ ). ICDSC score increments beyond 4/8 were not associated with any change in mortality or LOS.

*Conclusion:* A graded diagnostic scale permits detection of a category of Sub-Syndromal delirium in a large number of ICU patients that is associated with adverse outcome.

**Descriptor:** Severity-of-Disease Scoring Systems; delirium

**Keywords:** Delirium, Intensive Care, Screening, Outcome, Critical Care, Cognitive Abnormalities, Sub-Syndromal

## INTRODUCTION

Delirium in the critically ill is common [1, 2], morbid [3], and distressing [4]. These considerations, as well as expert guidelines [5], have led several research groups [1-3] to seek reliable and easy-to-use screening tools for better identification.

Numerous tools are available to assess delirium in hospitalized patients outside the ICU [6-8]. In critically ill patients, two new scales specifically tailored for use in mechanically ventilated patients have recently been validated to screen for delirium: the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) [9], and the Confusion Assessment Method-ICU (CAM-ICU) [10]. Both scales [9, 10] have been utilized as binary markers for delirium, *i.e.* they indicate that the patient either has delirium or does not.

The ICDSC (delirium checklist) is an 8-item checklist producing a score between 0 and 8, where each item (corresponding to a value of 1 out of 8) reflects a DSM-IV (or alternative) diagnostic characteristic of delirium [9] (see Appendix). The data are collected in real-time during each nursing shift (see Appendix). A checklist (ICDSC) score  $\geq 4$  correlates well with a formal psychiatric diagnosis of delirium (sensitivity 99%, specificity 64%, ROC curve area=0.901) [9], and has excellent inter-observer reliability among nurses, as well as between nurses and critical care physicians [1, 9].

The ICDSC's potential advantage is that, because it comprises a range of values, it may be possible to identify patients who, while falling short of the threshold diagnostic criteria for overt or 'clinical' delirium, may nonetheless have clinically important Sub-Syndromal symptomatology or illness. In addition, when clinical delirium is diagnosed using this scale (*i.e.* any 4 or more symptoms are present out of a possible 8), it is possible to evaluate



whether the number of symptoms present at the initial diagnosis of delirium (or the change in that number over time) is associated with altered outcome.

Outside the intensive care unit, some elderly hospitalized patients never develop all the symptoms required for DSM-IV diagnosis of clinical delirium, and may present with only some symptoms [11, 12]. This 'Sub-Syndromal delirium' occurs in patients possessing a similar risk factor profile to that observed with clinical delirium, and it is associated clinical outcomes that are intermediate between normal and delirious patients [11]. We therefore investigate whether patients with scores indicating the presence of some features of delirium -but not reaching diagnostic threshold- would be associated with adverse clinical outcomes.

## METHODS

**Institutional Approval:** As all information was anonymously abstracted from medical records for quality assurance purposes, consent for the current study was waived by the institutional ethics committee and IRB (Hopital Maisonneuve Rosemont, Comités Scientifique et Éthique, centre de recherche Guy Bernier), and approval was provided for the study.

**Assessment of Delirium:** All patients remaining in the ICU for longer than 24 hours were entered into the study. Patients whose level of consciousness never permitted evaluation of Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC, *i.e.* delirium checklist) score throughout their ICU stay were excluded. Patients who developed coma of neurological aetiology (haemorrhage, stroke, or anoxia) while in the ICU were considered separately. Each patient's level of sedation was evaluated every shift using the Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS), a diagnostic tool validated for ICU use [13], ranging from comatose (score of -5) to combative (score of +4). If the level of sedation permitted (*i.e.* RASS score between -3 and +4), a delirium checklist evaluation was performed by the bedside nurse within 8 hours of admission, and at the end of each 8-hour shift (ICDSC, see Appendix). Patients with an diagnostic threshold ICDSC score (*i.e.*  $\geq 4$ ) at any assessment during their ICU stay were considered to have clinical delirium [9].

**Patient Groups:** The mean checklist (ICDSC) scores (*i.e.* 0/8 to 8/8) were calculated for all patients at least once each 8-hour shift. Based on the highest checklist score during any shift over the ICU stay, patients were categorized into one of three groups:

**#1 No Delirium:** Scored 0/8 on the delirium checklist every shift of the ICU stay (*i.e.* never manifested any of the 8 delirium checklist items);

#2 *Sub-Syndromal Delirium*: Scored either 1/8, 2/8 or 3/8 on the delirium checklist (*i.e.* manifested some of the 8 delirium checklist items, but never reached diagnostic criteria for clinical delirium; the checklist score was always <4);

# 3 *Clinical Delirium*: Scored  $\geq 4$  on the delirium checklist (*i.e.* manifested at least 4 of the 8 delirium checklist items, and were therefore considered to have clinical delirium).

**Recording of Checklist Scores:** The results of the checklist scoring were recorded in the following ways:

- *Admission Score*: The initial checklist score obtained on the day of admission to the ICU.
- *Maximum Score*: The highest score recorded during the ICU admission. This value, as well as the day of admission on which it occurred, were recorded.
- *Mean Daily Score*: One score was obtained during each of three 8-hour nursing shift. The average of these three scores was the mean daily score.
- 

**Outcome:** The mortality and lengths of stay (LOS) in the ICU and in the hospital were recorded. The ICU LOS was defined as the number of days a patient spent in the ICU until either transfer to the ward or until death (if death occurred in the ICU). The Hospital LOS was defined as the number of days a patient spent from hospital admission until either discharge from the hospital or until death (if death occurred in the hospital). Mortality was based on status (alive vs. dead) at data collection closure, May 31<sup>st</sup> 2005, using inpatient and outpatient hospital records.

In addition, the degree of dependency following discharge from hospital was noted (*i.e.* home with no assistance, home with assistance, convalescence, chronic care or other).

**Statistical Analysis:** Demographic data were compared among the 3 groups using ANOVA (for continuous data) and  $\chi^2$  tests (for categorical data). Time to event analysis was used to describe the ICU length of stay (LOS), hospital LOS, and survival, in each of the 3 groups; the outcomes are expressed as Kaplan-Meier plots, and among-group comparisons performed using log-rank tests. Cox regression analysis was used to adjust the among-group comparisons for age and severity of illness (APACHE-II score). Status following discharge was analysed using Pearson  $\chi^2$  analysis. Categorical data were presented as percentages, and continuous data as mean $\pm$ standard deviation (SD).  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## RESULTS

**Patient Evaluation:** 604 consecutive patients admitted to the ICU (January to December 2004) for more than 24 hours were studied; 3 patients were excluded because they were deemed likely to die imminently (all 3 died within 36 hours of admission), and data from 1 patient was lost. Of the remaining 600 patients, 42 had a level of consciousness that precluded adequate assessment for delirium, with RASS scores of -4 or -5 throughout their ICU stay; complete assessments were available for the remaining 558 patients. 21 of the 558 patients developed coma of neurological aetiology (with RASS scores of -4 or -5) while in the ICU; 18 died. These 21 patients were not included in the analysis.

**Demographics:** The demographic data for each of the patient groups (No Delirium, Sub-Syndromal Delirium, Clinical Delirium) are presented (Table 1). Patients in the No Delirium group were younger, had a higher proportion of 'surgical' admission diagnoses, and had the lowest values for admission APACHE-II score (Table 1). The 'clinical delirium' group had the highest admission APACHE-II scores (Table 1).

**Diagnostic Categories:** 169 patients (30.2%) did not develop any signs of delirium (i.e. score was always = 0) at any time during their ICU stay, whereas 179 (36.5%) developed clinical delirium and 189 (33.3%) developed sub-syndromal delirium. In those who developed clinical delirium, the most frequent score was 4/8 (51.3%), with higher scores progressively less common (Table 2).

**Outcome:** The unadjusted mortality rates were 22.5%, 33.5% and 50.8% in the No Delirium, Sub-Syndromal Delirium and Clinical Delirium groups respectively (Figure 1,  $P < 0.0001$ , all comparisons). This was reflected in the

unadjusted time-to-mortality (Figure 2,  $P<0.005$ ), and in the hazard ratios between groups (No Delirium vs. Sub-Syndromal Delirium 1.64 [ $P=0.016$ ]; No Delirium vs. Clinical Delirium 2.92 [ $P<0.001$ ]). However, after adjusting for age, and APACHE-II score, only the comparison of the mortality hazard ratio between Clinical Delirium vs. No Delirium, remained statistically significant ( $HR=1.676$ ,  $P=0.013$ ).

**Incremental Scores and Outcome:** When only patients with Clinical Delirium were considered, the number of symptoms (*i.e.* checklist items) present when a score of 4/8 (or greater) was attained, did not predict time to mortality ( $P=0.882$ , Cox regression;  $P=0.67$  adjusted for APACHE II score, age and presence of coma), LOS, or need for institutionalization at discharge. There was no correlation between the initial and subsequent ICDSC scores in delirious patients (*i.e.* an initial score of '4' corresponded to a subsequent mean daily score of  $2.5\pm1.1$ ; '5' to  $3.0\pm1.2$ ; '6' to  $3.8\pm1.1$ ; '7' to  $3.7\pm2.2$ ; and, '8' to  $3.1\pm1.4$ ).

**Delirium Scores over Time:** The mean daily checklist scores for the whole ICU stay in the No Delirium, Sub-Syndromal Delirium and Clinical Delirium groups were  $0.0\pm0.0$ ,  $1.14\pm0.75$  and  $2.91\pm1.3$  for respectively ( $P<0.0001$ , all comparisons).

The distribution of days following ICU admission on which a threshold score for Sub-Syndromal Delirium (*i.e.* 1/8-3/8) or Clinical Delirium (*i.e.* 4/8 or more) was first recorded is illustrated in Figure 5. Almost half of all patients who developed either Clinical Delirium or Sub-Syndromal Delirium first achieved the defining score on day-1 of admission to ICU; over 90% of Sub-Syndromal group had achieved the score by day-6 (Figure 4).

The ICU length of stay was least in the absence of delirium, and the rank order was as follows: No Delirium<Sub-Syndromal Delirium<Clinical Delirium ( $P<0.0001$ , all comparisons; Figure 1). Time to ICU discharge analysis showed a significant difference between the three groups ( $P<0.0001$ , all comparisons; Figure 4). This pattern was not observed for hospital length of stay, where the rank order was: No Delirium<Sub-Syndromal Delirium $\approx$ Clinical Delirium for ICU survivors (Figure 1).

The patients' status following discharge from hospital is outlined in Figure 3. Patients with No Delirium had a significantly greater probability of being discharged home without the need for additional assistance, compared with those diagnosed with either Sub-Syndromal or clinical delirium (Figure 3,  $P<0.005$ ). In contrast, the need for convalescence or long-term care was greater in those with either Sub-Syndromal Delirium or Clinical Delirium, compare to those with No Delirium (Figure 3,  $P<0.005$ ).

## DISCUSSION

This study suggests that an entity of 'Sub-Syndromal' delirium may exist in critically ill patients, and that it is associated with clinically important adverse outcome. Patients presenting with this syndrome fall into an intermediate category which differs from 'no delirium' and from 'clinical delirium'.

**Delirium in ICU – A Spectrum:** Our findings indicate that patients with one to three items on the ICDSC checklist during their ICU stay are at increased risk for worse outcome compared to those with no items present. Since the hazard ratio for mortality is no longer significant when potential confounders are considered, delirium scoring may represent a marker of disease severity rather than an independent risk factor in this population. Nonetheless, after such analysis, the associations remain significant for ICU length of stay, hospital length of stay and status following discharge from hospital.

Previous authors [11] have demonstrated an intermediate risk for elderly patients outside the ICU with symptoms of delirium, but in whom the full clinical manifestations of delirium are never reached. The current data suggest that a similar spectrum from 'No Delirium', through 'Sub-Syndromal Delirium' to 'Clinical Delirium' appears to exist in the critically ill, and is associated with a parallel spectrum of adverse outcome.

The concept of a continuous instead of a categorical (or binary) characterization of delirium may allow us to better understand the association of psychiatric symptoms with clinical outcomes. For example, Lesperance *et al.* have shown a dose-dependant association between the level of depressive symptomatology during an admission for myocardial infarction and long-term cardiac mortality, independent of whether the threshold diagnostic criteria for major depression were reached [14].



Recognition of a spectrum of incidence and of effect may also provide a partial explanation for the widely discrepant reported incidences of delirium in ICU. Various authors have reported incidences ranging from 11% [15] to over 80% [3]. Screening and diagnostic methods differ among such studies and may include patient assessments performed at different times during the ICU day. Only 30.2% of our cohort never manifested any of the delirium checklist items; these patients would likely have been considered cognitively normal by most assessors. Thus, approximately 70% of patients in the current cohort demonstrated -at some time during their ICU stay- at least one feature of delirium. Therefore, despite not fulfilling psychiatric criteria for clinical delirium, it is possible that application of a sensitive tool would 'detect' an incidence of delirium of up to 70% in a population with similar characteristics as the current cohort.

Of the currently described whole cohort, 36.5% were considered to have Clinical Delirium. Although this incidence is somewhat higher than the 19% incidence we previously reported [9], the higher APACHE-II scores may explain for the higher incidence of delirium. In the current study, those patients with Sub-Syndromal Delirium (*i.e.* scores  $>0$ ,  $<4$ ) constituted 33% of the cohort. Such patients could impact in a pivotal way in binary characterizations of delirium because their inclusion among a group of patients considered not to have delirium (*i.e.* normal patients) would worsen that group's prognosis. Conversely, if such patients were included in a group considered to have delirium, that group's prognosis would be improved. These 'Sub-Syndromal' patients were more likely to survive -but as likely to have longer hospital stays or require institutionalization at discharge- as delirious patients.

**Threshold Effects:** Patients with Clinical Delirium regardless of score (*i.e.* 4-8 out of 8 items) have increased mortality and worse LOS outcomes, and have the worst prognosis of all.

The current results suggest that the checklist (ICDSC) may be useful for screening for patients with few -or no- features of clinical delirium; however where delirium is present, the checklist does not differentiate between moderate delirium and severe delirium. Conversely, the detection rate may be valid; this is suggested by the initial validation study [9], and the comparable incidences of delirium reported in several other [1, 2, 15] - although not all [3]- publications. Thus, the ICDSC checklist score may simply indicate that across all ranges of severity, delirium contributes to outcome, but that a plateau exists at the threshold of Clinical Delirium beyond which additional degrees of severity do not contribute further to adverse outcome. If true, this would correspond to the maximal CNS 'burden of disease' that is translatable into patient outcome.

**Conclusion:** The 8 different checklist items (ICDSC) allow for graded symptom identification in patients and such identification is associated with prognosis. As with elderly hospitalized patients outside the ICU, checklist scores that indicate intermediate levels of severity appear to identify a group (*i.e.* Sub-Syndromal Delirium) who are at significant risk of prolonged ICU and hospital length of stay, and greater dependence following hospital discharge. These risks are intermediate between those associated with the absence of delirium (lowest risk) and those associated with the presence of clinical delirium (highest risk). Identification of patients with such 'Sub-Syndromal' delirium, who do not meet conventional screening criteria for clinical delirium, may allow for prevention or treatment in patients previously unsuspected as being at higher risk, which may in turn translate into improved outcome.

## REFERENCES

1. Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S and Skrobik Y (2001) Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 27:1297-1304
2. Lin SM, Liu CY, Wang CH, Lin HC, Huang CD, Huang PY, Fang YF, Shieh MH and Kuo HP (2004) The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 32:2254-2259
3. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., Inouye SK, Bernard GR and Dittus RS (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 291:1753-1762
4. Breitbart W, Gibson C and Tremblay A (2002) The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics* 43:183-194
5. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB, Riker RR, Fontaine D, Wittbrodt ET, Chalfin DB, Masica MF, Bjerke HS, Coplin WM, Crippen DW, Fuchs BD, Kelleher RM, Marik PE, Nasraway SA, Jr., Murray MJ, Peruzzi WT and Lumb PD (2002) Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30:119-141
6. Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K and Passik S (1997) The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage* 13:128-137
7. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP and Horwitz RI (1990) Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113:941-948
8. O'Keeffe ST, Mulkerrin EC, Nayeem K, Varughese M and Pillay I (2005) Use of serial Mini-Mental State Examinations to diagnose and

- monitor delirium in elderly hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 53:867-870
9. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S and Skrobik Y (2001) Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27:859-864
  10. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP and Dittus R (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703-2710
  11. Cole M, McCusker J, Dendukuri N and Han L (2003) The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc* 51:754-760
  12. Levkoff SE, Besdine RW and Wetle T (1986) Acute confusional states (delirium) in the hospitalized elderly. *Annu Rev Gerontol Geriatr* 6:1-26
  13. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS and Bernard GR (2003) Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 289:2983-2991
  14. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M and Bourassa MG (2002) Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 105:1049-1053
  15. Kishi Y, Iwasaki Y, Takezawa K, Kurosawa H and Endo S (1995) Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *Gen Hosp Psychiatry* 17:371-379

## APPENDIX: The Intensive Care Delirium Screening Checklist

PATIENT EVALUATION	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Altered level of consciousness* (A-E)					
If A or B do not complete patient evaluation for the period					
Inattention					
Disorientation					
Hallucination - delusion – psychosis					
Psychomotor agitation or retardation					
Inappropriate speech or mood					
Sleep/wake cycle disturbance					
Symptom fluctuation					
<b>TOTAL SCORE (0-8)</b>					

### Score

<u>Level of consciousness*</u> :	A: no response	none
	B: response to intense and repeated stimulation (loud voice and pain)	none
	C: response to mild or moderate stimulation	1
	D: normal wakefulness	0
	E: exaggerated response to normal stimulation	1

### SCORING SYSTEM :

The scale is completed based on information collected from each entire 8-hour shift or from the previous 24 hours. Obvious manifestation of an item = 1 point. No manifestation of an item or no assessment possible = 0 point. The score of each item is entered in the corresponding empty box and is 0 or 1.

#### 1. Altered level of consciousness:

A) No response or B) the need for vigorous stimulation in order to obtain any response signified a severe alteration in the level of consciousness precluding evaluation. If there is coma (A) or stupor (B) most of the time period then a

dash (-) is entered and there is no further evaluation during that period.

C) Drowsiness or requirement of a mild to moderate stimulation for a response implies an altered level of consciousness and scores 1 point.

D) Wakefulness or sleeping state that could easily be aroused is considered normal and scores no point.

E) Hypervigilance is rated as an abnormal level of consciousness and scores 1 point.

2. Inattention: Difficulty in following a conversation or instructions. Easily distracted by external stimuli. Difficulty in shifting focuses. Any of these scores 1 point.

3. Disorientation: Any obvious mistake in time, place or person scores 1 point.

4. Hallucination, delusion or psychosis: The unequivocal clinical manifestation of hallucination or of behaviour probably due to hallucination (e.g. trying to catch a non-existent object) or delusion. Gross impairment in reality testing. Any of these scores 1 point.

5. Psychomotor agitation or retardation: Hyperactivity requiring the use of additional sedative drugs or restraints in order to control potential danger to oneself or others (e.g. pulling out iv lines, hitting staff). Hypoactivity or clinically noticeable psychomotor slowing. Any of these scores 1 point.

6. Inappropriate speech or mood: Inappropriate, disorganised or incoherent speech. Inappropriate display of emotion related to events or situation. Any of these scores 1 point.

7. Sleep/wake cycle disturbance: Sleeping less than 4 hours or waking frequently at night (do not consider wakefulness initiated by medical staff or loud environment). Sleeping during most of the day. Any of these scores 1 point.

8. Symptom fluctuation: Fluctuation of the manifestation of any item or symptom over 24 hours (e.g. from one shift to another) scores 1 point.

**Table 1: Patient Demographics**

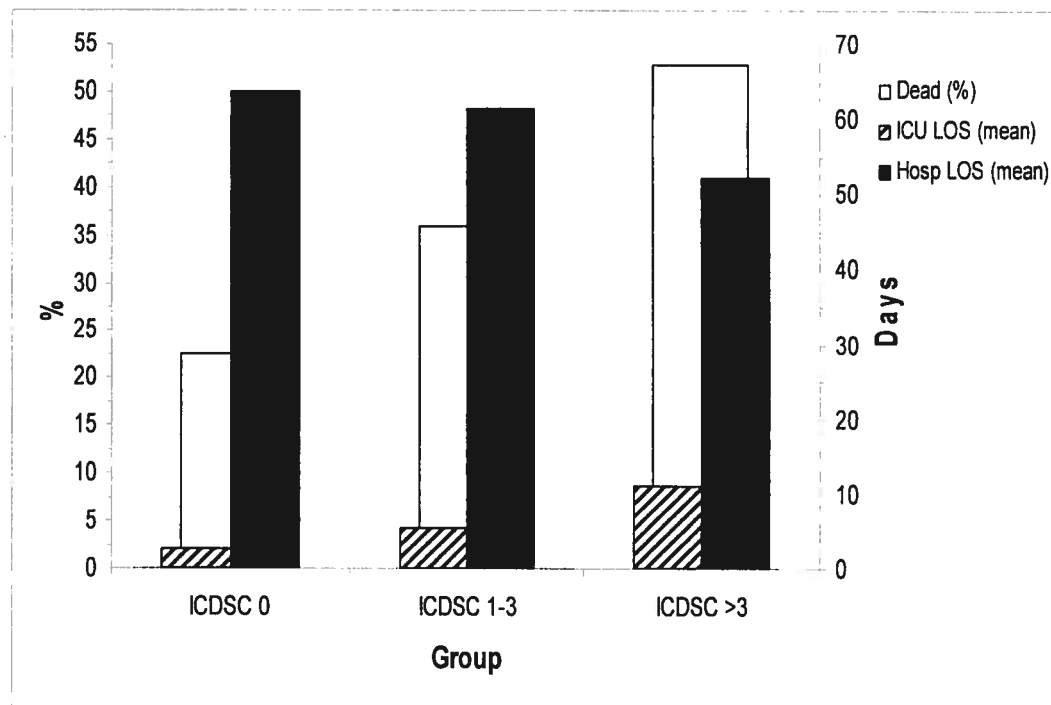
	No Delirium	Sub-clinical Delirium	Clinical Delirium
<b>Checklist Score</b>	0/8	1/8-3/8	4/8-8/8
<b>Number</b>	169	186	203
<b>Age (yr)</b>	60.2±15.3	64.9±13.9*	64.2±14.3*
<b>Male:Female</b>	102:67	104:82	124:79
<b>APACHE-II</b>	12.9±6.9	16.8±7.8*	18.7±8.0*†
<b>Medical:Surgical</b>	64:105	100:86*	106:97*

\*: P<0.005 vs. No Delirium; †: P<0.005 vs. Sub-clinical Delirium

**Table 2: Checklist Scores (ICDSC) and Outcome for Patients with Clinical Delirium**

	<b>4 Items</b>	<b>5 Items</b>	<b>6 Items</b>	<b>7 Items</b>	<b>8 Items</b>
<b>Number of Patients (%)</b>	105 (51.7)	52 (25.6)	31 (15.3)	11 (5.4)	4 (2.0)
<b>Number Died (%)</b>	48 (45.7)	26 (50.0)	13 (41.9)	8 (72.7)	1 (25.0)
<b>ICU LOS (Days)</b>	13.2±13.2	9.4±9.5	7.7±6.3	6.5±6.4	7.8±5.2

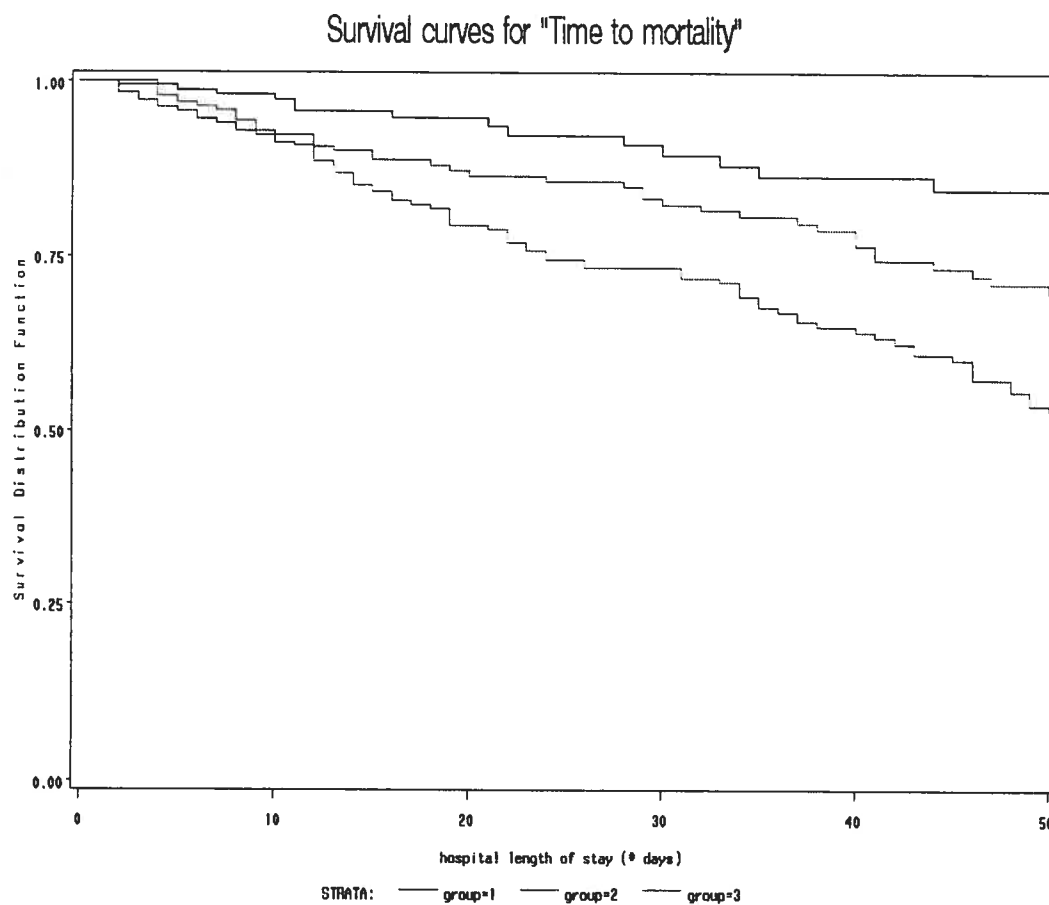
ICU LOS: Intensive Care Unit Length of Stay (expressed in days; mean ± standard deviation)



**Figure 1: In-Hospital Outcome.**

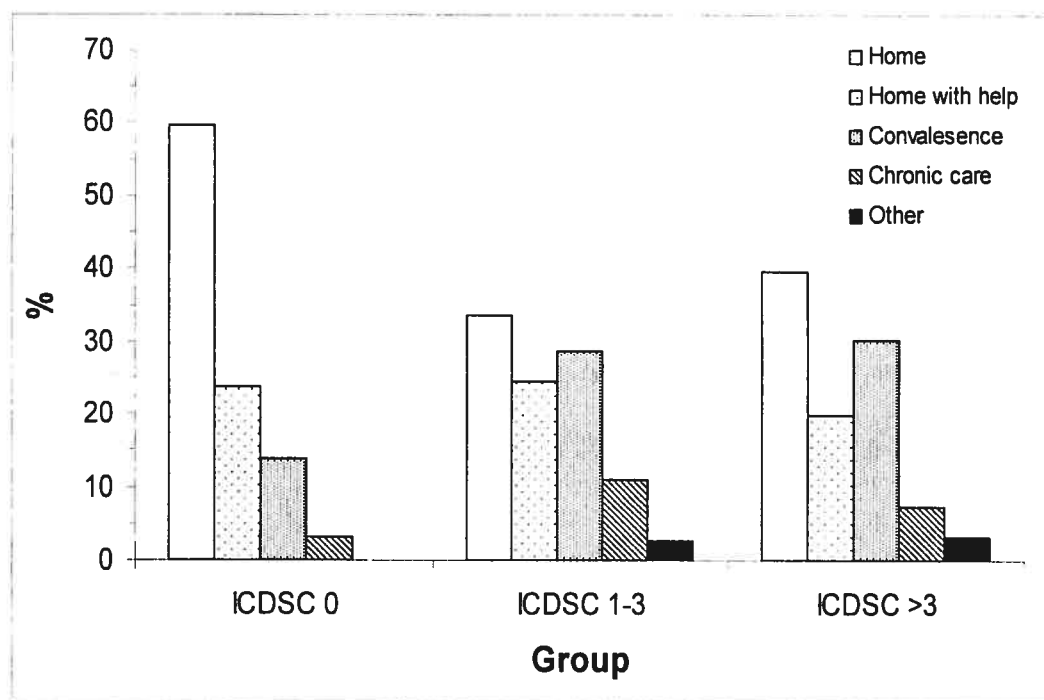
Hospital mortality, ICU length of stay (LOS), and Hospital LOS are presented in column form. The rank order of mortality and ICU Length of stay (LOS) was as follows: Clinical Delirium>Sub-Syndromal Delirium>No Delirium (\* $P<0.0001$ , each comparison). In contrast, the Hospital LOS was least in patients with Clinical Delirium ( $\dagger P<0.047$ , Clinical Delirium vs. Sub-Syndromal Delirium, No Delirium), and was similar in the Sub-Syndromal Delirium and No Delirium groups.





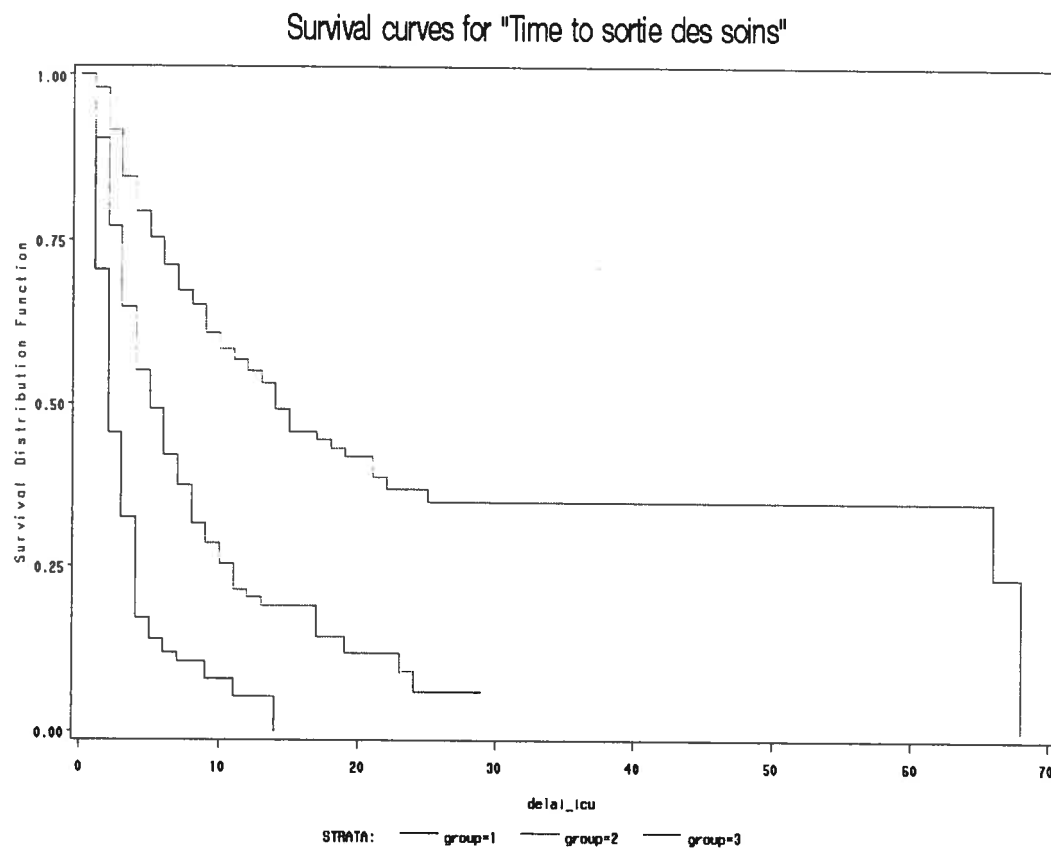
**Figure 2: Time to mortality**

Kaplan Meier curves depicting time to mortality for No Delirium (group 1), Sub-Syndromal Delirium (group 2), and Clinical Delirium (group 3).



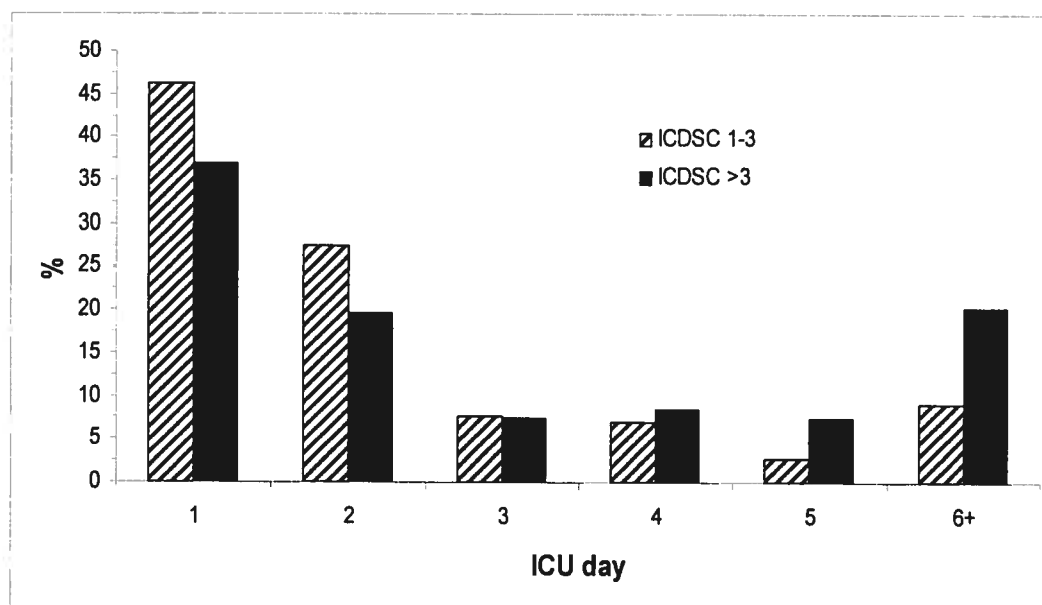
**Figure 3: Outcome Following Hospital Discharge.**

Patients with No Delirium were more frequently discharged home unassisted compared to those with either Sub-Syndromal or Clinical Delirium (\* $P=0.0004$ ). The need for convalescence or long-term care was also less in those with No Delirium compared with either Sub-Syndromal Delirium or Clinical Delirium, compare to (\* $P<0.001$ ).



**Figure 4: Time to ICU discharge**

Kaplan Meier curves depicting time to ICU discharge for No Delirium (group 1), Sub-Syndromal Delirium (group 2), and Clinical Delirium (group 3).



**Figure 5: Distribution of Highest Checklist Scores over Time**

Clinical Delirium or Sub-Syndromal Delirium, the maximal scores occurred early in the ICU admission, with almost half occurring on the first day of admission, and over 90% occurring by ICU day-6.

## DISCUSSION DES RÉSULTATS

### 1 INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE

Dans nos études, l'ICDSC était utilisé comme outil diagnostique du délirium. Cette échelle a été validée conjointement à un diagnostic psychiatrique de délirium et a une grande sensibilité <sup>[5]</sup>. Son utilisation par le personnel soignant de l'unité est constante et est effectuée au minimum trois fois par jour, chaque évaluation correspondant au quart de travail de huit heures des infirmières. Le RASS était déterminé avant chaque évaluation de routine : un niveau de sédation trop élevé (RASS inférieur à -2) entraînait un arrêt de l'évaluation par l'ICDSC.

Le taux d'incidence du délirium s'est élevé à 31,8% et 36% respectivement pour les deux cohortes citées dans les deux articles. Ce taux d'incidence correspond à ce qui a été préalablement publié <sup>[4, 8, 20, 36]</sup> et diffère grandement du taux au-delà de 80% rapporté par l'équipe du docteur Ely <sup>[3, 6, 15, 21]</sup>. Ces différences pourraient être expliquées par les variations entre les populations étudiées; l'étude où la très grande incidence rapportée concernait seulement des patients sous ventilation mécanique <sup>[6]</sup>. De plus, aucune des publications consultées utilisant le CAM-ICU comme outil diagnostique ne mentionnaient une forme de contrôle pour le niveau de sédation (échelle de RASS ou GCS), l'utilisation de sédatifs ou d'opiacés, ni pour le coma; dans notre cohorte, ces patients ne sont pas évalués car leur statut cognitif est trop affecté.

Les jours d'apparition des épisodes de délirium sont exprimés dans la figure 5 de « Sub-syndromal delirium in the ICU : evidence for a disease spectrum ». Telle que documentée dans la littérature <sup>[4-5, 17, 20]</sup>, une grande proportion des épisodes de délirium (le jour sélectionné correspond au

moment où le patient avait son score le plus élevé sur l'ICDSC) a eu lieu à l'intérieur des cinq premiers jours suivant l'arrivée aux soins intensifs, la majorité ayant lieu dans les premières 48 heures suivant l'admission.

La Table 1 de l'article « Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium » décrit les résultats de l'analyse de régression logistique univariée quant aux facteurs de risques. L'âge n'apparaît pas comme un facteur de risque significatif. Lorsque d'autres facteurs de risque sont pris en considération (consommation d'alcool, hypertension), l'âge n'apparaît pas comme facteur significatif. Par contre, lorsque la cohorte de 2003-2004 est scindée en trois groupes (pas de délirium, délirium sous-clinique, délirium), il semble y avoir un effet protecteur de l'âge; le groupe « pas de délirium » étant significativement plus jeune (Table 1 de « Sub-syndromal delirium in the ICU : evidence for a disease spectrum »). Il se pourrait donc que l'inclusion des patients « sous-cliniques » ait pu tamponner l'effet de l'âge dans la cohorte de « Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium », réduisant les différences d'âge entre la population délirieuse et non-délirieuse. L'importance de l'âge sur l'incidence du délirium semble aller dans le même sens que les études publiées antérieurement. Par contre, l'ampleur de son impact ne serait pas aussi catégorique que dans une population étudiée dans d'autres unités que les soins intensifs; le délirium aux soins intensifs ne toucherait pas que les patients gériatriques mais pourrait affecter tout le spectre d'âge des patients.

Les deux articles de notre groupe s'entendent pour dire que le score APACHE II est un facteur de risque très puissant pour le délirium. Les différences significatives persistent lorsque le APACHE est contrôlé pour le GCS (faisant partie du calcul de l'APACHE) et lorsque la cohorte est divisée en trois groupes : le groupe sans délirium a un APACHE moyen plus bas que le groupe sous-clinique, qui est plus bas que le groupe délirium. L'analyse

multivariée indique que pour chaque point du score APACHE II, le risque de développer un épisode de délirium augmentait de 4,9%. Ce taux d'incidence plus élevé que rapporté précédemment de 19% par notre groupe <sup>[5]</sup> pourrait être expliqué par la moyenne des APACHE plus élevée. Comme ce score est un indicateur de sévérité de maladie et est associé à une mortalité grandissante, une moyenne plus élevée pourrait expliquer une incidence accrue de délirium, qui est aussi considéré comme un indicateur de pathologie et d'une pronostique s'aggravant <sup>[8]</sup>.

L'analyse des données de notre cohorte confirme que l'hypertension artérielle, et l'alcoolisme (ou sevrage) sont des facteurs de risque pour le délirium, mais n'a pas relevé l'impact des autres comorbidités (maladies pulmonaires, rénales, coronariennes, ACV, etc.) sur l'incidence. L'hypertension artérielle chronique a été associée à des déficits d'attention, de mémoire et de raisonnement abstrait <sup>[18, 20, 23]</sup>, éléments associés au développement de délirium. Il a été suggéré que le sevrage au tabac partagerait des chemins neurochimiques communs avec ceux responsables du développement du délirium, ce qui expliquerait le risque élevé et la susceptibilité des fumeurs <sup>[20]</sup>. Par contre, lorsque analysé en multivarié, le tabagisme perd sa significativité statistique. Le sevrage à l'alcool, si non traité prophylactiquement lors du séjour aux soins intensifs mène dans plus de 50% des cas au syndrome de sevrage à l'alcool (*Alcohol Withdrawal Syndrome*, AWS), un trouble associé à des complications médicales et neurocognitives, qui pourrait précéder l'apparition d'un épisode de délirium franc <sup>[24]</sup>.

Peu d'études sur le délirium aux soins intensifs documentent l'anxiété des patients, qui survient dans presque 25% des cas <sup>[22]</sup>. L'anxiété des patients, telle que rapportée par eux-mêmes, était évaluée de façon routinière

dans notre unité et était plus grande dans le groupe avec délirium. La peur, l'incertitude et le sentiment de vulnérabilité ressentis par le patient peuvent contribuer au développement d'épisodes de confusion et de délirium <sup>[9]</sup>. Les patients qui se souviennent de leurs épisodes de délirium rapportent un sentiment de grande peur accompagnant la désorientation et les hallucinations <sup>[37]</sup>. Il serait donc important d'être vigilants pour détecter l'anxiété, qui est facilement traitable mais qui est souvent ignorée par le personnel soignant <sup>[37]</sup>.

La douleur contribue au stress du patient et à son inconfort et a été relié au délirium dans une étude sur les conséquences psychologiques de chirurgies majeures dans une population de soins intensifs <sup>[38]</sup>. Notre étude montre que la douleur était très faiblement associée au délirium. Il se peut donc que l'incidence augmentée de délirium associée à la douleur, rapportée dans les populations post-opératoires <sup>[2, 18]</sup>, pourrait ne pas s'appliquer dans les populations de soins intensifs.

L'incidence de délirium n'était pas affectée par l'utilisation de corticostéroïdes ou d'AINS (l'indométhacine est très faiblement significative statistiquement en univarié) dans notre cohorte, deux classes de médicaments soupçonnés d'être « délirants » <sup>[2]</sup>. Pour simplifier les analyses, le fentanyl et le dilaudid ont été exprimés en doses équivalentes de morphine. De la même façon, le versed a été exprimé en doses équivalentes d'ativan. Les valeurs utilisées pour les analyses étaient déterminées en doses moyennes, donc, englobait le séjour entier aux soins intensifs de chaque patient. Ces données ont aussi été contrôlées pour le coma, particulièrement le coma iatrogénique (induit par de grandes quantités d'analgésiques et de sédatifs). L'administration d'opiacés, de benzodiazépines et de propofol était fortement associée au délirium aux



soins intensifs dans l'analyse univariée ; cette association disparaît en multivarié. Il semble donc que l'impact sur l'incidence du délirium par les agents pharmacologiques serait une conséquence d'autres facteurs sous-jacents. L'utilisation d'opiacés et de benzodiazépines est commune et encouragée aux soins intensifs. Les dosages pharmacologiques augmentent avec la sévérité de la maladie et sont très élevés chez les patients avec un coma iatrogénique et transitoire (décrit plus bas). Il nous a été impossible de déterminer le moment où les médicaments ont été administrés ; par exemple, un patient en délirium reçoit des benzodiazépines et des antipsychotiques en guise de traitement pour son agitation et ses symptômes, ce qui pourrait expliquer pourquoi cette association a été observée.

Donc, alors qu'une foule de facteurs de risque sont énumérés dans la littérature, les résultats de notre étude sur une cohorte de patients plus grande que la moyenne dans les publications, fournissent des nuances quant à ce qui met les patients à risque et ce qui les protège. Les facteurs de risque à surveiller sont particulièrement la sévérité de la maladie, l'utilisation de médicaments psychotropes, l'anxiété chez les patients et les effets du sevrage seraient les plus importants afin de prévenir un épisode de délirium, ou du moins, en réduire l'impact.

## **2 DURÉE D'HOSPITALISATION ET MORTALITÉ**

En accord avec les données publiées auparavant, nous avons aussi observé que les patients qui développaient un délirium avaient une durée de séjour dans l'unité de soins intensifs plus longue. Cet écart est toujours présent lorsque la cohorte est divisée en trois groupes; le groupe « pas de délirium » a les séjours les plus courts, suivi du groupe sous-clinique et du groupe délirieux. Les complications associées au délirium pourraient expliquer ce phénomène. Un patient en délirium hyperactif nécessite des doses de benzodiazépines et d'antipsychotiques (Haldol) pour le calmer, qui

ont des effets sédatifs. Il va de même lorsque les patients retirent des tubes et cathéters ou s'extubent suite à une trop grande confusion ou agitation, qui peut entraîner une aggravation de leur cas ou nécessiter une sédation très élevée pour stabiliser leurs paramètres respiratoires, et ainsi prolonger l'hospitalisation. De même, la durée d'hospitalisation va en augmentant du groupe « pas de délirium » au groupe « délirium » (le groupe sous-clinique entre les deux).

Le taux de mortalité est aussi plus élevé dans la population avec délirium. L'ordre ascendant « pas de délirium », « délirium sous-clinique » et « délirium » est toujours présent pour la mortalité, lorsque la cohorte est divisée en trois groupes. L'âge et le APACHE moyen de plus en plus élevés pourraient expliquer pourquoi les patients « sous-cliniques » et « délirieux » meurent significativement plus que les patients sans délirium, mais un contrôle pour ces variables dans une analyse multivariée fait toujours ressortir le délirium comme un facteur risque indépendant de mortalité seulement lorsque tous les patients sans délirium (incluant les « sous-cliniques ») sont comparés. Le taux de mortalité plus élevé chez les « sous-cliniques » perd sa significativité statistique en multivarié lorsque comparé au groupe délirium, mais se démarque toujours par son risque plus élevé du groupe « pas de délirium ».

### **3 DEVENIR DES PATIENTS**

Le devenir des patients a été documenté à leur sortie de l'hôpital, pour l'hospitalisation correspondant au séjour aux soins intensifs. Comme la figure 3 de l'article « Sub-syndromal delirium in the ICU : evidence for a disease spectrum » l'indique, les patients du groupe « pas de délirium » avaient une plus grande probabilité de retourner à domicile sans besoin d'assistance additionnelle, comparativement aux groupes « sous-cliniques » et « délirium ». Ces deux groupes de patients avaient significativement plus de chances

d'être admis dans des unités de convalescence ou de nécessité des soins à long terme, lorsque comparés au groupe sans délirium, mais ne différaient pas entre eux.

Ces résultats mettent valeur l'importance de détecter et de traiter le délirium aux soins intensifs. Lorsqu'un patient développe un délirium, il a toujours été supposé que les symptômes étaient facilement traitables par des sédatifs et antipsychotiques et que le délirium était réversible, sans pour autant avoir de conséquences sur l'état mental des patients. Les conséquences et facteurs de risque exposés ci-haut concernent habituellement des situations hospitalières, mais peu d'études s'adressent à ce qui advient aux patients une fois sortis de l'hôpital. Ely a soulevé une détérioration neurocognitive chez les patients qui ont eu un délirium, qui se poursuit à la sortie des soins intensifs, et pourrait se perpétuer suite à l'hospitalisation <sup>[6]</sup>. Le besoin de certains patients pour une institutionnalisation suivant leur séjour a aussi été observé dans d'autres études, mais concernaient des populations très spécifiques <sup>[3, 15, 12]</sup> ; nous pouvons penser que quiconque développe un délirium ou des signes cliniques de délirium aux soins intensifs est à risque de montrer un déclin neurocognitif nécessitant une aide spécialisée.

#### **4 COMA**

Notre étude est la première à soulever l'impact du coma sur le délirium dans la population des soins intensifs. Comme les patients sont très malades, reçoivent des opiacés et analgésiques de façon routinière, il est commun que leur niveau de sédation soit affecté négativement. Nous avons identifié quatre types de coma qui surviennent aux soins intensifs : le coma médical (ACV, hémorragies intracrâniennes), transitoire (sédation post-opératoire, suite à des tests), coma iatrogénique (précipité par la médication) et mixte, qui correspondent à un score RASS de -5.

Lorsque nous avons comparé les types de coma sur l'incidence de délirium, nous avons observé un effet du coma iatrogénique, même lorsque nous avons contrôlé en analyse multivariée pour la quantité de médicaments reçus. Le coma de type médical n'était pas associé au délirium. Les patients avec coma iatrogénique reçoivent une quantité de sédatifs et d'analgésiques suffisante pour induire une chute de l'état de conscience, souvent pour une période prolongée. Il a été indiqué que des doses excessives de sédatifs pouvaient mener à des dommages neurologiques <sup>[33]</sup>. Les effets amnésiants des benzodiazépines et du propofol pourraient aussi contribuer à accentuer la confusion chez les patients lors de leur réveil, et ainsi contribuer au développement de délirium <sup>[10, 28]</sup>.

Nous n'avons pas obtenu d'évidences qui laissent croire que les patients chirurgicaux pouvaient être plus à risque de développer un délirium. Les patients en coma transitoire, qui se réveillent suite à une anesthésie générale n'ont pas de risque augmenté pour le délirium, malgré les études mettant en valeur la dysfonction cognitive post-opératoire <sup>[39]</sup>, de même qu'il n'existe pas de différences entre le nombre patients chirurgicaux versus médicaux dans le groupe délirium et « sous-clinique ».

## **5 IMPORTANCE DU DÉLIRIUM SOUS-CLINIQUE**

Nos résultats suggèrent que les patients qui montrent des signes cliniques associés au délirium, sans nécessairement développer un épisode qui est diagnostiqué avec l'ICDSC, sont aussi à risque d'avoir des conséquences néfastes sur leur santé, leur taux de mortalité et leur devenir post-hospitalisation.

Le phénomène de délirium « sous-clinique » accentue le besoin des professionnels de la santé d'être vigilants face à la détérioration cognitive qui

peur survenir aux soins intensifs mais désamorce l'urgence que pose le délirium. Les données exposées par nos travaux indiquent que les différences soulevées entre le groupe « sous-clinique » et « délirium » sont minimales et que le seul fait de montrer des signes cliniques serait suffisant pour expliquer le risque de conséquences négatives pour les patients.

L'ICDSC, qui a été validé dans une population de soins intensifs, a montré une sensibilité élevée mais une spécificité de 65% <sup>[5]</sup>, donc que des patients étaient inclus dans le groupe avec délirium en l'absence de diagnostic psychiatrique. Les contrôles pour le coma n'avaient pas été effectués alors, et le groupe « sous-clinique » n'était pas considéré. Il se peut donc que l'ICDSC soit un bon outil pour la détection de signes cliniques du délirium, mais perd son pouvoir diagnostique de sévérité lorsque le score est de 4 ou plus; tel que démontré par le taux de mortalité semblable entre les strates de délirium (score ICDSC entre 4 et 8). L'ICDSC serait donc utile pour identifier les signes cliniques menant au délirium et d'identifier le seuil critique qui correspond aux conséquences néfastes maximales, mais ne discriminerait pas pour la sévérité de l'épisode.

## CONCLUSION

Nos études confirment que les patients qui sont en sevrage d'alcool et qui font de l'hypertension artérielle sont plus à risque pour le délirium. Le délirium met les patients à risque pour une durée de séjour aux soins intensifs et hospitalier plus long, et augmente le risque de mortalité. Son incidence, parfois surestimée dans d'autres publications, serait d'environ 30% à 36%. Nous avons aussi identifié que non-seulement le délirium était responsable de ces conséquences négatives pour les patients, mais que les signes cliniques menant aux épisodes sont d'autant plus sérieux; les patients avec délirium sous-clinique avaient les mêmes risques que les patients délirieux et montraient une aussi grande susceptibilité d'avoir besoin de soins additionnels lors de leur sortie de l'hôpital. Ceci met l'accent sur l'habileté du personnel soignant d'être en mesure de reconnaître et de traiter rapidement ces symptômes; l'ICDSC, validé dans une population de soins intensifs, serait un excellent outil de détection.

Le délirium est aussi plus fréquent chez les patients dont le coma est induit par la médication. Il est donc important de gérer la quantité de d'analgésiques et de sédatifs administrés, de façon responsable, afin de réduire l'apparition de complications associées à une trop grande ou trop longue sédation.

Notre groupe a étudié l'impact sur les patients de la mise en place d'un protocole standardisé de prescription de sédation-analgésie et son effet sur l'incidence, la durée et les conséquences du délirium. Les résultats préliminaires indiquent que malgré un taux d'incidence du délirium semblable, la population sous protocole aurait une durée de séjour plus courte, moins de chances de nécessiter des soins spécialisés post-hospitalisation et une fréquence réduite de détérioration cognitive. De plus, la proportion de

patients souffrant de délirium sous-clinique a diminué de plus de 10% dans la cohorte sous protocole, accompagnée d'un départ de l'hôpital ne nécessitant pas d'aide spécialisée ou d'hospitalisation dans un centre de convalescence.

## Bibliographie

1. American Psychiatric Association. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4<sup>e</sup> édition, Masson éditeurs, Paris, 1996.
2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association éditeurs, 1999.
3. Ely EW et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *Journal of the American Medical Association*, 2004, vol. 291, no. 14, pp. 1753-1762.
4. McNicoll L et al. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *Journal of the American Geriatric Society*, 2003, vol. 51, no. 5, pp. 591-598.
5. Bergeron N et al. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine*, 2001, vol. 27, no. 5, pp. 859-864.
6. Ely EW et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Journal of the American Medical Association*, 2001, vol. 286, no. 21, pp.2703-2710.
7. Korevaar JC et al. Risk factors for delirium in acutely admitted elderly patients: a prospective cohort study. *BMC Geriatrics*, 2005, vol. 5, no. 1, p. 6.
8. Aldemir M et al. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical Care*, 2001, vol. 5, no. 5, pp. 265-270.
9. Granberg A et al. Acute confusion and unreal experiences in intensive care patients in relation to the ICU syndrome - Part II. *Intensive & Critical Care Nursing*, 1999, vol. 15, no. 1, pp. 19-33.
10. Kress JP et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *New England Journal of Medicine*, 2000, vol. 342, no. 20, pp. 1471-1477.



11. Granberg-Axell A et al. Clinical signs of ICU syndrome/delirium: an observational study. *Intensive & Critical Care Nursing*, 2001, vol. 17, no. 2, pp. 72-93.
12. Breitbart W et al. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. *Psychosomatics*, 2002, vol. 43, no. 3, pp. 183-194.
13. Breitbart W et al. The Memorial Delirium Assessment Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1997, vol. 13, no. 3, pp. 128-137.
14. Parthasarathy S et Tobin MJ. Sleep in the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*, 2004, vol. 30, n. 2, pp. 197-206.
15. Ely EW et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*, 2001, vol. 29, no. 7, pp. 1370-1379.
16. Inouye SK et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *New England Journal of Medicine*, 1999, vol. 340, no. 9, pp. 669-676.
17. Kishi Y et al. Delirium in critical care unit patients admitted through an emergency room. *General Hospital Psychiatry*, 1995, vol. 17, no. 5, pp. 371-379.
18. Bucerius J et al. Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: effect of beating-heart (off-pump) surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004, vol. 127, no. 1, pp. 57-64.
19. Sessler CN et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, vol. 166, no. 10, pp. 1338-1344.
20. Dubois MJ et al. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*, 2001, vol. 27, no. 8, pp. 1297-1304.

21. Ely EW et al. The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Medicine*, 2001, vol. 27, no. 12, pp. 1892-1900.
22. Rincon HG et al. Prevalence, detection and treatment of anxiety, depression, and delirium in the adult critical care unit. *Psychosomatics*, 2001, vol. 42, no. 5, pp. 391-396.
23. Waldstein SR et al. Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations. *Psychological Bulletin*, 1991, vol. 110, no. 3, pp. 451-468.
24. Spies CD et al. Alcohol withdrawal severity is decreased by symptom-orientated adjusted bolus therapy in the ICU. *Intensive Care Medicine*, 2003, vol. 29, no. 12, pp. 2230-2238.
25. Granberg A et al. Patients' experience of being critically ill or severely injured and cared for in an intensive care unit in relation to the ICU syndrome - Part I. *Intensive & Critical Care Nursing*, 1998, vol. 14, no. 6, pp. 294-307.
26. Moller JT et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 1998, vol. 351, no. 9106, pp. 857-861.
27. Rohan D et al. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2005, vol. 52, no. 2, pp. 137-142.
28. Jacobi J et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Critical Care Medicine*, 2002, vol. 30, no. 1, pp. 119-141.
29. de Lemos J et al. Measuring quality of sedation in adult mechanically ventilated critically ill patients. the Vancouver Interaction and Calmness Scale. Sedation Focus Group. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2000, vol. 53, no. 9, pp. 908-919.

30. Ely EW et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Journal of the American Medical Association*, 2003, vol. 289, no. 22, pp. 2983-2991.
31. Cammarano W et al. *Pain control, sedation, and use of muscle relaxants*. Principles of Critical Care Medicine. J. Hall, G. Schmidt and L. Wood. McGraw-Hill Publishers, 1998, New York.
32. Gardner DM et al. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *Canadian Medical Association Journal*, 2005, vol. 172, no. 12, pp. 1703-1711.
33. McKenzie A et al. Differentiating midazolam over-sedation from neurological damage in the intensive care unit. *Critical Care*, 2005, vol. 9, no. 1, pp. R32-36.
34. Carson SS et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. 1326-32.
35. Puntillo et al. Accuracy of emergency nurses in assessment of patients' pain. *Pain Management Nursing*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 171-175.
36. Lin SM et al. The impact of delirium on the survival of mechanically ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 2004, vol. 32, no. 11, pp. 2254-2259.
37. Hernandez G et al. Memories and perceptions in ICU survivors: a multidimensional questionnaire. *Intensive Care Medicine*, 2004, vol. 30, (suppl):A579.
38. Lynch EP et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesthesia & Analgesia*, 1998, vol. 86, no. 4, pp. 781-785.
39. Rasmussen LS et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia

in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2003, vol. 47, no. 3, pp. 260-266.

## ANNEXE I - Exemple de score APACHE II

THE APACHE II SEVERITY OF DISEASE CLASSIFICATION SYSTEM

PHYSIOLOGIC VARIABLE	High abnormal range					Low abnormal range				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperature - Rectal (°C)	≥ 41°	39° - 40.9°		38.0° - 38.9°	36° - 38.4°	34° - 38.9°	32° - 35.9°	30° - 31.9°	≤ 28.9°	
Mean arterial pressure - mmHg	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		60 - 69		≤ 49	
Heart rate (ventricular response)	≥ 160	140 - 179	110 - 139		70 - 109		65 - 69	40 - 64	≤ 39	
Respiratory rate (non-ventilated or ventilated)	≥ 60	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5	
Oxygenation: A-aDO <sub>2</sub> or PaO <sub>2</sub> a. FIO <sub>2</sub> ≥ 0.5 record A-aDO <sub>2</sub> b. FIO <sub>2</sub> ≤ 0.5 record PaO <sub>2</sub>	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200	PO <sub>2</sub> > 70	PO <sub>2</sub> 61-70	PO <sub>2</sub> 66-80	PO <sub>2</sub> < 65	
Arterial pH	≥ 7.7	7.5 - 7.69		7.5 - 7.59	7.33 - 7.49		7.25 - 7.32	7.15 - 7.24	≤ 7.15	
Serum Sodium (mMol/L)	≥ 160	160 - 179	165 - 169	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110	
Serum Potassium (mMol/L)	≥ 7	6 - 6.9		6.5 - 6.9	3.5 - 6.4	3 - 3.4	2.5 - 2.9		≤ 2.5	
Serum Creatinine (mg/100mL) (Double in acute renal failure)	≥ 3.5	2 - 3.4	1.5 - 1.9		0.8 - 1.4		< 0.8		≤ 2.0	
Hematoctrit (%)	≥ 60		50 - 59.9	46 - 49.9	30 - 45.9		20 - 29.9		≤ 20	
White Blood Count (total/mm <sup>3</sup> ) (in 1000s)	≥ 40		20 - 39.9	15 - 19.9	3 - 14.9		1 - 2.9		≤ 1	
Glasgow Coma Score (GCS) Score = 15 minus actual GCS					11					
A) Total APS points (Use if no ABGs)	≥ 52	41 - 51.9		32 - 40.9	22 - 31.9		18 - 21.9	15 - 17.9	≤ 15	

## B) Age Points:

AGE (yrs)	Points
≤ 44	0
45 - 54	2
55 - 64	3
65 - 74	5
≥ 75	6

## C) Chronic Health Points (CHP)\*

If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immuno-compromised, assign points as follows  
 a. for non-operative or emergency post-operative patients - 5 points  
 b. for elective post-operative patients - 2 points

APACHE II SCORE  
 A) APS 11  
 B) Age + 2  
 C) CHP + 5

TOTAL

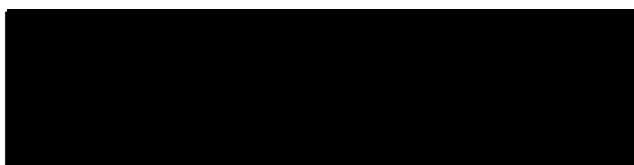
18

\* Definitions: Organ insufficiency or immuno-compromised state must have been evident prior to this hospital admission and conform to the following criteria:

Liver: biopsy proven cirrhosis and documented acute hypotension episodes or peak upper GI bleeding attributed to portal hypertension or prior episodes of hepatic failure/encephalopathy/ascites	Respiratory: chronic restrictive obstructive or vascular disease resulting in severe exercise restrictions, i.e. unable to climb stairs or perform household duties, or documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia, severe pulmonary hypertension (≥40mmHg), or respiratory dependency
Cardiovascular: New York Heart Association Class IV	Immuno-compromised: The patient has received therapy that suppresses resistance to infection, e.g. immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long-term or recent high dose steroids or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g. leukemia, lymphoma, AIDS.
Renal: receiving chronic dialysis	

**ANNEXE II: Autorisation des coauteurs****Titre du 1<sup>er</sup> article :**

Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium

**Signature des coauteurs:**

Brian P. Kavanagh, MD

22/03/2006  
Date



Stewart B. Gottfried, MD

28/03/2006  
Date

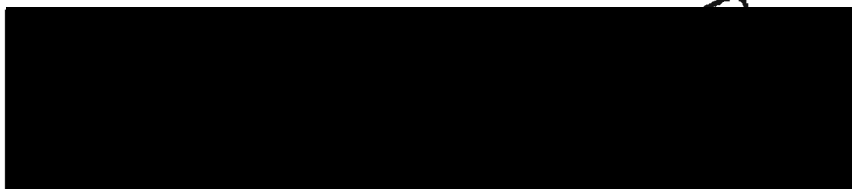


Yoanna Skrobik, MD

28/03/2006  
Date

**Titre du 2e article :**

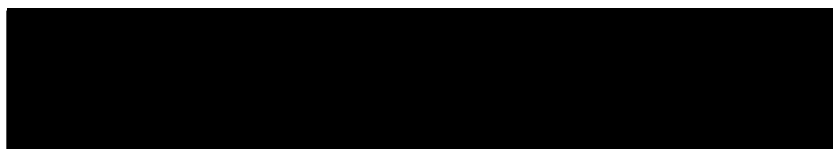
Sub-syndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum

**Signature des coauteurs:**

Richard R. Riker, MD

20/03/2006

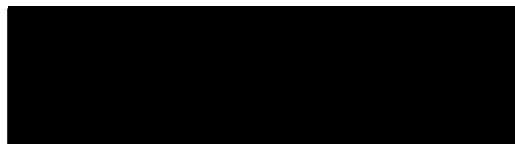
Date



Nicolas Bergeron, MD

23/03/2006

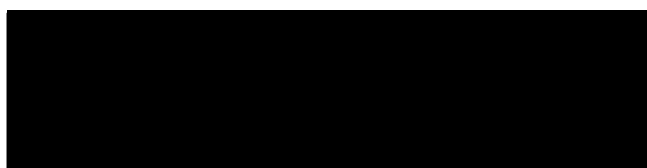
Date



Manneve Gosselle

23/03/2006

Date



Brian P. Kavanagh, MD

22/03/2006

Date



Yoanna Skrobik, MD

28/03/2006

Date

